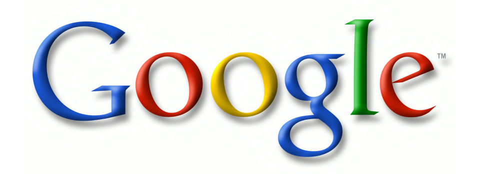
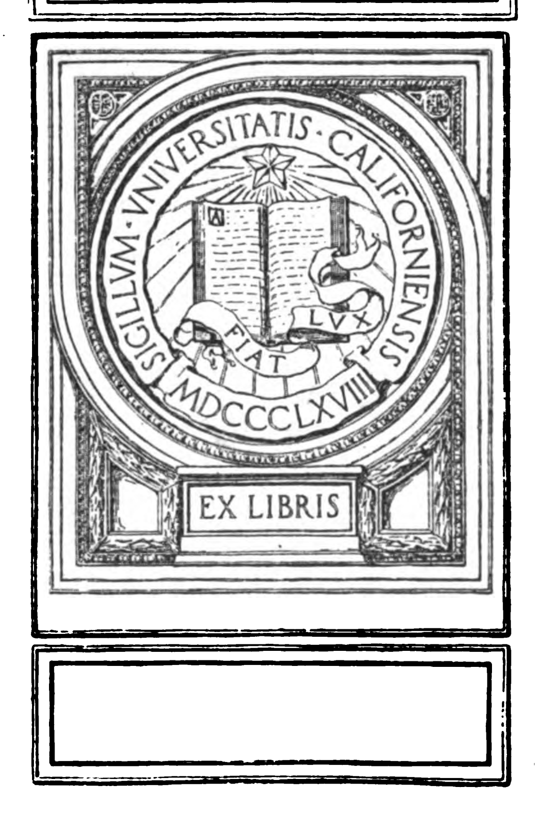





SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
LVX
FIAT
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS

ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (PRAG),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN).

ZWEITER BAND.

MIT 20 TAFELN UND ABBILDUNGEN IM TEXT.



BERLIN 1906.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.

Inhalt.

Heft 1: Ausgegeben am 21. Juli 1905.

Heft 2: Ausgegeben am 11. Oktober 1905.

Heft 3: Ausgegeben am 9. Januar 1906.

I.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena.

Beiträge zur Kenntniss der Gicht.

1.

Zur Pathogenese der Gicht.

Von

H. Kionka.

(Hierzu Tafel I.)

Frühere Untersuchungen[1]) hatten ergeben, dass es möglich ist, durch ausschliessliche Fleischfütterung bei Hühnern das Krankheitsbild der echten Vogelgicht mit Harnsäureablagerungen in den Nieren und Harnwegen, auf den serösen Häuten und unter Umständen auch an den Gelenken hervorzurufen. Bannes[2]) zeigte dann weiterhin durch mikroskopische und mikrochemische Untersuchungen, dass diese Fleischgicht vollkommen identisch ist mit jener genuinen Vogelgicht, die man gelegentlich ohne erkennbare Ursache bei Hühnern, Gänsen, Tauben und anderen Vögeln auftreten sieht, und dass sie wesentlich charakterisirt ist durch bestimmte degenerative Vorgänge in den Nieren und namentlich in der Leber. Durch Bahrmann[3]) wurde weiter untersucht, ob und in welcher Weise sich das Zustandekommen dieser Fleichgicht bei Hühnern durch gleichzeitige Darreichung kleiner Alkalimengen beeinflussen lässt, nachdem schon vorher von mir[4]) der Einfluss dargereichter grösserer Mengen von Kalk auf solche gichtkranke Hühner studirt worden war. — Herr Dr. Bahrmann ist auch noch zur Zeit mit dem weiteren Aus-

1) H. Kionka, Entstehung und Wesen der Vogelgicht und ihre Beziehungen zur Arthritis urica des Menschen. Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmakolog. Bd. 44. S. 186. — Derselbe, Zur Kenntniss des Stoffwechsels fleischgefütterter Hühner. Intern. Archiv f. Pharmakol. u. Therapie. Bd. 7. S. 55.

2) F. Bannes, Das Wesen der genuinen und künstlichen Vogelgicht und deren Beziehungen zur Arthritis urica des Menschen. Ebendas. Bd. 9. S. 123.

3) F. Bahrmann, Ueber die Einwirkung von Alkalien auf den Stoffwechsel fleischgefütterter Hühner. Ebendas. Bd. 12. S. 421.

4) H. Kionka. Einfluss des Kalkes auf das physiologische Verhalten gichtkranker Hühner. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 44. S. 207.

bau dieser Frage beschäftigt und wird demnächst über seine weiteren Untersuchungen und Resultate berichten. Die Rolle, welche die Harnsäure beim Vogel spielt, ist aber bekanntlich eine ganz andere, als im Organismus des Säugethieres. Wir waren daher bestrebt festzustellen, ob nicht auch im Organismus der Säugethiere durch ausschliessliche Fleischkost Veränderungen hervorzurufen seien, welche den bei den Hühnern beobachteten entsprachen und eventuell auch directe Analogien zu den pathologischen Veränderungen bei der Arthritis urica des Menschen zeigten. Aus diesem Grunde untersuchte Kochmann[1]) das physiologische Verhalten von Hunden, welche ausschliesslich mit fettarmem Fleisch ohne jede Zugabe von Kohlehydraten durch längere Zeit ernährt wurden und nahm nach ihrer Tödtung genau den makroskopischen und mikroskopischen Befund der Organe auf. Während diese Hunde im Leben kein anormales Verhalten zeigten, fanden sich in den Organen aller Hunde übereinstimmende Veränderungen, welche zwei Controllhunde, die neben der Fleischkost auch reichlich Kohlehydrate zur Nahrung erhalten hatten, nicht aufwiesen. Diese Veränderungen bestanden wesentlich in krankhaften und degenerativen Zuständen der Leber und der Nieren. Die letzteren boten mehr oder weniger ausgeprägt das Bild einer acuten Entzündung und zeigten vielfach zu Grunde gegangene oder fettig degenerirte Epithelzellen in den Tubulis. — Die Lebern dieser Hunde wiesen fast durchweg das Bild einer trüben Schwellung der Zellen auf. Auf grössere Strecken waren die Zellgrenzen undeutlich, die Kerne nicht oder nur schwer zu ersehen, die Bälkchenstructur verloren gegangen. — Von all diesem sah man bei den Controllhunden nichts.

Es war auffallend, derartige verhältnissmässig schwere Veränderungen nach Fleischfütterung bei Hunden zu finden, bei Thieren, welche doch gemeinhin als echte Carnivoren aufgefasst werden und deren normale Nahrung zum überwiegenden Theil Fleischnahrung ist. Man musste deshalb erwarten, bei anderen Thierarten, welche normaler Weise kein oder nur wenig Fleisch geniessen, nach ausschliesslicher Fleischfütterung früher und vielleicht auch schwerere Schädigungen zu sehen als bei den carnivoren Hunden.

Um dies festzustellen, fütterten wir zunächst Kaninchen ausschliesslich mit Fleisch, welche Nahrung diese Thiere auch längere Zeit ganz gern nehmen. Dabei wurde regelmässig Körpergewicht, Menge und Beschaffenheit des Kothes beobachtet und der Harn auf Reaction, spec. Gewicht und eventuelle anormale Bestandtheile untersucht. In einigen Versuchsreihen wurden bei solchen Kaninchen auch der N-Stoffwechsel gemessen.

Indessen kamen wir mit diesen Versuchen doch zu keinen brauchbaren Resultaten. Wie schon v. Knieriem[2]) festgestellt hat, vertragen die ausschliesslich an Pflanzenkost gewöhnten Kaninchen alleinige Fleisch-

1) M. Kochmann, Ueber Fleischnahrung und ihre Beziehungen zur Gicht. Pflüger's Archiv. Bd. 94. S. 593.

2) v. Knieriem, Ueber die Verwerthung der Cellulose im thierischen Organismus. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 21. S. 67.

nahrung auf längere Zeit nicht, da bei dieser Ernährungsweise die Fortbewegung des Darminhaltes stockt. Für diese pflanzenfressenden Thiere mit ihrem langen Darm ist die in der Pflanzennahrung enthaltene Cellulose ganz unentbehrlich: sie wirkt als mechanischer Reiz zur Beförderung der Darmperistaltik. Und wie genau die Beschaffenheit des Darmrohres der Nahrung bei den verschiedenen Thieren angepasst ist, das haben die vergleichenden Untersuchungen von Babák[1]) und seine neuesten Experimente gezeigt, wonach sich bei Kaulquappen, die ausschliesslich mit Pflanzenkost (Algen) ernährt wurden, das Darmrohr zu einer vielfach grösseren Länge entwickelte, als bei gleich alten Kaulquappen, die bei vorwiegend animalischer Nahrung gehalten wurden. So stockt auch bei der cellulosefreien Fleischkost bei Kaninchen die Darmperistaltik, es kommt zu starker Fäulniss des Darminhaltes, zu Entzündungserscheinungen und möglicherweise Autointoxikationen, und die Tiere gehen rasch ein.

Nach dem Beispiel von v. Knieriem, gaben wir deshalb den Thieren zu der Fleischnahrung Hornspähne, welche nach den Untersuchungen dieses Autors vollständig unverdaulich sind und daher durch ihre mechanischen Eigenschaften die Holzfaser ersetzen können. Und schliesslich, als wir auch mit dieser Versuchsanordnung noch nicht zum Ziele kamen, fütterten wir in einer weiteren Versuchsreihe die Kaninchen mit Fleischmehl, welches gleichfalls mit Hornspähnen versetzt, in abgewogener Menge den Thieren durch Eidotter emulgirt in den Magen gegeben wurde. Doch immer traten dieselben Erscheinungen auf, nur dass bei der letzten Versuchanordnung die Schädigungen des Darmkanals sich etwas später einstellten.

Die stets zu beobachtenden Veränderungen sind folgende:

Das Körpergewicht nahm — zuweilen nach einer kurzen Periode des Anstiegs — unter Fleischnahrung ständig ab.

Der Koth wurde allmählich weich, später diarrhoisch.

Der Harn verlor gleich bei Beginn der Fleischnahrung seine alkalische Reaction und wurde sauer. Seine Menge war gewöhnlich etwas verringert und sein spec. Gewicht vermehrt.

Regelmässig war im Harn bald nach Beginn der Fleischfütterung Eiweiss zu finden, das (nach Esbach gemessen) zuletzt bis auf 2‰ stieg. — Zucker und Harnsäure waren niemals nachzuweisen, dagegen beträchtliche Mengen salpetersauren Harnstoffs. Sehr früh schon trat Indikan im Harn auf als Zeichen der lebhaften Fäulnissvorgänge im Darm.

Die N-Ausscheidung war von Beginn der Fleischkost an stark vermehrt, die N-Bilanz auch in den Tagen der starken Gewichtsabnahme vor dem Tode stets positiv.

Der pathologisch-anatomische Befund zeigte denn auch regelmässig

1) E. Babák, Ueber den Einfluss der Nahrung auf die Länge des Darmcanals. Biolog. Centralbl. Bd. 23. S. 477 u. S. 519. — Derselbe, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der Nahrung auf die Länge des Darmcanals. Centralbl. f. Physiologie. Jahrg. 1905. Bd. XVIII. No. 21.

die starke Kotstauung und davon abhängig schon makroskopisch im Darm mannigfache Erscheinungen der Entzündung.

Die folgenden beiden Protokolle mögen als Beispiele aus diesen Versuchsreihen dienen.

Protokoll I.

Kaninchen ♀ 2450 g schwer, erhält täglich 100 g fettfreies, rohes Fleisch, welchem vom 4. Tage ab Hornspähne zugesetzt werden. Das Thier frisst zunächst das Fleisch freiwillig auf. Am 6. Tage lässt es etwas übrig, am 7. und 8. Tage frisst es wieder gut, am 9. und 10. Tage nur wenig, vom 11. Tage ab verweigert es die Nahrung und ist am 13. Tage tot.

Tägliches Körpergewicht: 2450, 2400, 2400, 2310, 2300, 2290, 2230, 2330, 2170, 2070, 1870, 1770, 1680.

Obductionsbefund: Spärliches Fettpolster. In beiden Lungen zahlreiche punktförmige schwarze Blutungen. Herz und grosse Gefässe o. B. In der Bauchhöhle Gefässe stark gefüllt, alle Organe sehr blutreich. Magen fast leer, sein Peritonealüberzug o. B. Die Schleimhaut geschwollen, zeigt ziemlich zahlreiche bis stecknadelkopfgrosse rothbraune Flecken. Sie ist bedeckt von zähen, grauen schleimigen Massen. Im Duodenum und oberen Theil des Jejunum Schleimhaut geröthet und geschwollen. Der Inhalt ist eine flüssige Masse ohne grössere Schleimbeimengungen. Im oberen Theil des Dickdarms dieselbe Schleimhautveränderung; er ist erfüllt von einer zähen, schmierigen, theerartigen, schwarzen Masse, welche sich kaum von der Schleimhaut lösen lässt. Der untere Theil des Dickdarms zeigt keine Veränderungen und ist angefüllt mit einer schwarzen, ganz zähen, klebrigen Masse von glaserkittartiger Consistenz. Leber, Nieren, Pankreas makroskopisch o. B.

Protokoll II.

Kaninchen ♀ 1735 g schwer.

	Nahrung	K.G.[1] g	Koth	Harn Menge ccm	Harn Spec. Gew.	Harn Reaction	Bemerkungen
1. Tag	250 g Rüben	1735	normal	—	—	alkal.	—
2. „	250 g „	1720	—	—	—	—	—
3. „	250 g „	1730	—	—	—	—	—
4. „	100 g Fleisch[2]) + 2 g Hornspähne	1690	—	237	1010	—	—
5. „	100 g „ + 4 g „ „	1700	—	155	1012	—	—
6. „	100 g „ + 4 g „ „	1670	wenig	165	1014	sauer	—
7. „	100 g „ + 4 g „ „	1655	wenig	170	1014	sauer	—
8. „	100 g „ + 4 g „ „	1630	reichl., fest	200	1017	—	deutlich Indikan.
9. „	100 g „ + 4 g „ „	1570	—	194	1017	—	— — Spur Eiweiss
10. „	100 g „ + 4 g „ + 1 Ei	1570	—	90	1018	—	Indikan, Eiweiss
11. „	100 g „ + 4 g „ + „	1550	weich	206	1020	—	„ „ (1/4 pM.)
12. „	100 g „ + 4 g „ + „	1520	—	184	1020	—	„ „ (1/4 pM.)
13. „	100 g „ + 4 g „ + „	1450	diarrhoisch	250	1015	—	„ „ (1 pM.)
14. „	100 g „ + 4 g „ + „	1405	--	?	?	?	„ „ (2 pM.)
15. „	Tod.	1320					

1) K. G. bedeutet in den Protokollen Körpergewicht.

2) Das Fleisch wurde in Form von Fleichmehl gereicht. Das abgewogene, in der Maschine gehackte Fleisch wurde auf dem Wasserbade getrocknet und dann zu Mehl gepulvert. — 100 g frisches Hackfleisch gaben etwa 30 g Fleischmehl.

Obductionsbefund: Mässiger Fettreichthum. Brustorgane o. B. Bauchorgane sehr blutreich. Magenschleimhaut etwas geschwollen. Dünndarmschleimhaut geschwollen, nicht geröthet, mit schleimigen grün gefärbten Massen bedeckt. Dickdarm, dessen Schleimhaut gleichfalls geschwollen und geröthet ist, enthält zähe, schwarzbraune, schmierige Massen, im untersten Theile vereinzelte Kothballen. Leber, Nieren, Pankreas makroskopisch o. B.

Auch die mikroskopische Untersuchung der Organe der verschiedenen Thiere zeigte übereinstimmende Veränderungen. Abgesehen vom Darmkanal waren fast immer auch Leber und Nieren pathologisch verändert. In beiden Organen fanden sich die Zeichen degenerativer und nekrotischer Processe. Meist handelte es sich um einzelne Herde, die in ihrem Innern zuweilen vollständigen Zerfall zeigten und keinerlei Zellstructur mehr aufwiesen. Häufig sah man namentlich in der Leber Flecken, welche unscharfe Zellgrenzen zeigten, die Kerne undeutlich oder garnicht mehr erkennen liessen, während das Protoplasma körnig und anders als in den umgebenden normalen Gebieten gefärbt war. Da sich diese Stellen in ein und demselben Organ bei aufeinanderfolgenden Schnitten durch verschiedenartige Färbungen immer in derselben Weise sichtbar machen liessen, so sind wohl auch diese Partien als pathologisch veränderte Organstellen aufzufassen und nicht etwa als künstliche Producte einer ungleichmässigen Färbung anzusehen. In der Leber, wo man solchen Partien öfter begegnete, sah das Gewebe bei schwacher Vergrösserung auf grosse Strecken wie gefleckt aus.

So sahen wir wohl in allen Fällen bei den fleischgefütterten Kaninchen immer wiederkehrend Veränderungen gleicher Art in den verschiedenen Organen, namentlich in der Leber auftreten; jedoch halten wir uns nicht für berechtigt diese Schädigungen als directe Folgen der Fleischfütterung aufzufassen, da die Möglichkeit besteht, dass in Folge der Kothstauungen vom Darm aus giftige Producte der Fäulniss resorbirt werden und die beobachteten Organschädigungen veranlassten.

Dieser Einwand war jedoch nicht zu erheben gegen die Versuche, welche wir mit Fleischfütterung an Mäusen anstellten.

Die wild lebenden Mäusearten sind sämmtlich ausschliesslich Pflanzenfresser mit Ausnahme der Hausmaus, welche sich in ihrer Lebens- und Ernährungsweise vollständig dem Menschen angepasst hat. Diese „domesticirte“ Mäuseart und ihre weisse Spielart sind zu ausgesprochenen Omnivoren geworden, und es war daher zu erwarten, dass gerade diese Thiere sich eher einer ausschliesslichen Fleischernährung gegenüber widerstandsfähig erweisen würden.

Die Mäuse wurden zu diesem Zweck einzeln in Glastrichtern gehalten, deren Rohr lose mit Glaswolle verstopft und deren weite Oeffnung mit einem engmaschigen Drahtnetz verschlossen war. Das Futter wurde ihnen zuerst in einem in den Trichter gehängten kleinen Blechtrog gereicht. Wir wählten diese Anordnung, weil wir den Harn zum Zweck der Untersuchung in einem unter den Trichter gestellten Reagenzglase auffingen und jedes Hineingelangen von Theilen der Nahrung vermeiden wollten. Die producirten Harnmengen waren aber so gering, dass irgend welche Prüfungen damit kaum anzustellen waren. Ausser-

dem warfen bei jeder Anordnung des Futternapfes, die wir versuchten, die Mäuse regelmässig das Futter heraus und hockten sich selbst auf den Futternapf, den sie alsdann mit ihren Excrementen beschmutzten. Andererseits wurde durch die an den Boden des Trichters fallenden Fleischtheilchen der abfliessende Harn verunreinigt, sodass er immer Blutfarbstoff, häufig Eiweiss etc. enthielt. Wir mussten daher auf fortlaufende Harnuntersuchungen verzichten.

Das Stativ mit den Mäusekäfigen wurde an einem warmen Platze des Zimmers aufgestellt. und ausserdem wurden die Trichter über Nacht stets noch in Watte gepackt, um jede Schädigung der Mäuse durch Abkühlung zu verhindern. Zweimal wöchentlich wurden die Thiere gewogen. Sie zeigten sämmtlich vom Beginn der Fleischfütterung an Gewichtsverluste. Zwei Thiere, welche besonders starken Gewichtsabfall aufwiesen, wurden am 7. bezw. 9. Tage des Versuches mittelst Chloroform getödtet. Die vier anderen Mäuse starben am 6., 8., 11. und 17. Tage.

Während der ganzen Beobachtungszeit war ausser der Gewichtsabnahme nichts Auffallendes an den Thieren zu sehen. Besonders war auch der Koth bis zum letzten Tage stets hart und geformt.

Bei der Obduction war makroskopisch an keiner der Mäuse etwas Pathologisches zu finden. Auch der Darminhalt zeigte genau die gleiche Consistenz wie bei den getödteten mit gemischtem Futter ernährten Controllmäusen.

Hingegen gaben mikroskopisch Leber und Nieren bei allen 6 Mäusen übereinstimmend andere Bilder als diese Organe bei den Controllmäusen. Auch hier begegneten wir in jedem Schnitte Stellen, welche gegenüber den verschiedenen angewandten Färbungsarten gleichmässig eine schlechte Tingirbarkeit aufwiesen. Die Zellengrenzen und Kerne waren in solchen Partien undeutlich oder garnicht zu sehen. Zuweilen war das Protoplasma stark gekörnt, die Zellen (der Leber) sahen trübe und geschwollen aus. In manchen Organen fanden sich deutlich verfettete Herde, in denen die Zellen ganz mit Fetttropfen angefüllt waren. Auch grössere nekrotische Herde waren manchmal zu sehen, in deren Innerem nur Zelltrümmer und Blutfarbstoff, aber keinerlei Struktur mehr zu erkennen war. Zuweilen erschien an derartig veränderten Stellen das Bindegewebe gegenüber der Umgebung vermehrt.

Im Allgemeinen waren die pathologischen Veränderungen in der Leber häufiger und intensiver als in den Nieren.

Nach Allem müssen wir die beobachteten Veränderungen in den Leberzellen und Nierenepithelien als die Zeichen mehr oder weniger weit vorgeschrittener degenerativer und nekrotischer Processe ansprechen. Da sich dieselben in den Organen der getödteten Controllmäuse nicht fanden, so müssen wir sie als Folgen der den 6 Mäusen gemeinsamen Schädigung, d. h. der Fleischfütterung auffassen.

Wir sehen also, dass durch die gleiche Schädigung der ausschliesslichen Fleischfütterung bei den ursprünglich herbivoren Mäusen dieselben Organe betroffen werden, wie bei den von Hause aus carnivoren Hunden. Vielleicht dürfen wir auch die an den Kaninchen beobachteten Organschädigungen trotz des oben erwähnten Einwurfs als auf gleiche Weise

entstanden beurtheilen. Bei den Hühnern, die nach ausschliesslicher Fleischfütterung in Leber und Nieren gleichartige Veränderungen zeigten, traten gleichzeitig Harnsäureablagerungen verschiedener Art auf — das charakteristische Symptom der Gicht. Bei den zu den Fütterungsversuchen benutzten Säugethierarten war davon nichts zu sehen, doch sind Uratablagerungen bei diesen Thieren überhaupt nicht bekannt und daher ist ihr Auftreten auch nicht zu erwarten.

Solche Uratablagerungen treten aber bei der Gicht des Menschen auf, und es liegt daher nahe nach Analogien zu suchen zwischen den Organschädigungen, die durch eine ausschliessliche Fleischnahrung bei Säugern wie bei Vögeln hervorgerufen werden und den Erscheinungen, die beim Menschen im Verlaufe der Gicht auftreten. Wird doch von jeher übermässiger Fleischgenuss als ein das Entstehen der Gicht begünstigendes Moment aufgefasst.

Wir haben schon in der Arbeit von Kochmann[1]) den Versuch gemacht, solche Analogien zu finden. Es wurde darauf hingewiesen, dass durch übermässige Fleischzufuhr einerseits ein Material dem Körper reichlich geboten wird, bei dessen Abbau auch vornehmlich Harnsäure entsteht; andererseits werden aber durch diese Ernährungsweise zwei Organe geschädigt, die ganz besondere Beziehungen zur Harnsäure haben: die Nieren, denen die Ausscheidung, und die Leber, welcher vor allem die Zerstörung der Harnsäure obliegt. So könnte es, da auf der einen Seite durch die Art der Nahrung die Harnsäureproduction stark vermehrt, auf der anderen Seite durch die Schädigung der beiden Organe die Zerstörung und Ausscheidung unter die Norm vermindert wären, leicht zu einer Harnsäurestauung im Organismus kommen, als deren Folgen beim Menschen die Uratablagerungen auftreten.

Danach würde also auch bei der Arthritis urica des Menschen der Sitz der primären Erkrankung in Leber und Nieren zu suchen sein. Man würde also erwarten können, dass in jedem Falle von menschlicher Gicht eine Erkrankung dieser beiden Organe zu finden sein müsse. Es werden ja auch fast bei allen Fällen menschlicher Gicht die Nieren erkrankt sein, und es gehört, wie Minkowski[2]) sagt, „geradezu zu den Ausnahmen, wenn diese Organe bei der Sektion eines Gichtischen vollkommen normal gefunden werden.“

Anders liegen die Verhältnisse bei der Leber. In allen den häufigen Fällen, in denen die Gicht als Folge von Alkoholismus oder chronischer Bleivergiftung auftritt, ist ja wohl regelmässig neben den Nieren auch die Leber erkrankt. Aber in den zahlreichen anderen Fällen, in denen die Gicht nicht als Folge einer derartigen Vergiftung aufzufassen ist, ist häufig die Leber anscheinend ganz normal. Wohl ist schon oft von Klinikern auf die engen Beziehungen zwischen Gicht und Leber hingewiesen worden, sahen doch die alten Aerzte und später auch mit klareren Vorstellungen Charcot u. a. die Gicht geradezu als das Ergebniss einer functionellen Störung der Leber an. Und auch später kehrt

1) M. Kochmann, l. c.

2) O. Minkowski, Die Gicht. Wien 1903.

diese Ansicht immer wieder. So sagt v. Leube[1]) 1896 in einer Festrede: „Vielleicht liegt die Hauptursache der Gicht in einer Störung der Thätigkeit der Leber, in dem die hier unter normalen Verhältnissen erfolgende Umwandlung eines grossen Theiles der Harnsäure in Harnstoff nothleidet. . . . .“

Indessen wird auf dem Sectionstisch die Leber beim Gichtiker, abgesehen von den oben erwähnten Fällen chronischer Intoxikation, doch häufig ganz normal gefunden, wenngleich erst kürzlich Ebstein[2]) darauf hingewiesen hat, dass cirrhotische Veränderungen der Leber, wobei die sog. hypertrophische Lebercirrhose ganz vornehmlich in Frage kommt, bei Gicht weit häufiger zu finden sind, als gewöhnlich angenommen wird.

Dass aber thatsächlich trotz schwerster Gelenkgicht und starken Degenerationen in den Nieren die Leber anatomisch vollkommen normal sein kann, konnte ich aus einem Befunde sehen, den ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Geheimrath Marchand in Leipzig verdanke. Derselbe schickte mir auf meine Bitte, mir gelegentlich frische Organe von Gichtikern zu senden, die Nieren, ein Stück Leber und die stark afficirten Gelenkenden eines solchen. Die Uratablagerungen an den Gelenken (linkes Knie und Talus) waren recht beträchtlich, und die Nieren zeigten in Mark und Rinde massenhafte Zelldegenerationen und starke Bindegewebswucherungen, desgleichen auch Uratablagerungen, kurz das typische Bild der „Gichtniere“. Dagegen bot die Leber makroskopisch und mikroskopisch ein vollkommen normales Bild.

Wir sehen also, dass die Entwicklung schwerer Gicht durchaus nicht an eine pathologisch-anatomische Veränderung der Leber geknüpft ist. Doch ist das Auftreten einer sichtbaren materiellen Schädigung des Lebergewebes auch gar nicht für das Zustandekommen der Gicht nach unserer oben ausgesprochenen Vermuthung notwendig. Wir müssen nur an der Annahme einer functionellen Schädigung der Leber bei der Gicht festhalten. Nun ist ja der völlige oder theilweise Ausfall bestimmter Functionen in einem Organe, das starke Zellschädigungen aufweist, selbstverständlich. Aber es steht auch nichts im Wege, irgend ein Deficit der Functionen in einem Organe anzunehmen, das anatomisch und histologisch vollkommen normale Verhältnisse aufweist. Die Annahme eines solchen Ausfalles von Functionen erscheint besonders plausibel in jenen Fällen der ererbten Gicht, die ja häufig schon in jungen Jahren in Erscheinung tritt. Diese „congenitale Gicht“ wird von vielen Klinikern streng abgesondert von jenen Fällen der „acquirirten Gicht“, als deren Paradigma wir die „toxische“ (Alkohol-, Blei-) Gicht ansehen müssen und wozu wir wohl auch die durch eine üppige und unzweckmässige Ernährung erworbene Gicht rechnen dürfen. Nach dem oben Gesagten und in früheren Abhandlungen zum Ausdruck Gebrachten, glauben wir zwei Faktoren als hierbei besonders mitwirkend ansprechen

1) W. v. Leube, Ueber Stoffwechselstörungen und ihre Bekämpfung. Rectoratsrede Würzburg 1896.

2) W. Ebstein, Gicht. Die deutsche Klinik am Eingang des XX. Jahrhunderts. Bd. III. S. 130.

zu müssen: die übermässige Fleischnahrung und eine zu seltene Nahrungsaufnahme. Als unterstützend kommen häufig noch hinzu: Alkoholgenuss und mangelnde Muskelthätigkeit.

Es handelt sich, wie Minkowski in seinem oben schon erwähnten klassischen Werke ausspricht, bei der Gicht um Vorgänge ganz bestimmter Art, die auch in bestimmten Organen und bestimmten Gewebselementen localisirt sein müssen. Mögen nun auch diese Vorgänge wohl nicht so einfacher Art sein, wie sie in der Kochmannschen Arbeit zunächst dargestellt wurden, so ist es uns doch nach dem Ausfall unserer Fleischfütterungsversuche höchst wahrscheinlich, dass die zunächst in Frage kommenden Organe die Nieren und vor allem die Leber sind. Dafür sprechen auch verschiedene von uns auf anderem Wege erhobenen Befunde, über die in den folgenden Arbeiten berichtet wird.

2.

Die gallentreibende Wirkung der „Gichtmittel."

Von

H. Kionka.

Unter den Arzneimitteln, welche gegen die Gicht zur Anwendung kommen, kann man drei Gruppen unterscheiden. Die eine umfasst diejenigen Mittel, welche nur symptomatisch gereicht werden wie die schmerzstillenden, antineuralgisch wirkenden und die Abführmittel. Mit der Einführung der Mittel aus der zweiten Gruppe versuchte man die Lösungs- und Ausscheidungsbedingungen für die Harnsäure zu verbessern, so durch Darreichung von Alkalien oder organische harnsäurelösende Basen: Piperazin, Lycetol, Lysidin etc. Hierher sind auch das Urotropin und — wenigstens lag seiner therapeutischen Einführung ein derartiger Gedanke zu Grunde! — der Harnstoff zu rechnen. Die dritte Gruppe schliesslich umfasst eine Anzahl von Mitteln, denen man bestimmte specifische Einwirkungen auf den Verlauf der Gicht oder wenigstens auf den Harnsäurestoffwechsel zuschrieb. Diese Mittel sind das Colchicin, die Chinasäure und ihre Verbindungen bezw. die Benzoësäure und die Salicylpräparate.

Für die Mittel der letztgenannten Gruppe erschien es mir aussichtsreich, nach irgendwelchen gemeinsamen Wirkungen zu suchen, die über die Art und Weise ihres Verhaltens im Organismus Aufschluss geben könnten.

Man hat ja schon stets nach Erklärungen für die klinisch beobachteten günstigen Wirkungen dieser Mittel bei der Gicht gesucht. — Für das Colchicin liegt bekanntlich keine einzige befriedigende Erklärung vor. — Für die Salicylsäure und ihre Präparate wird von vielen Seiten

angenommen, dass sie einzig und allein durch ihre antineuralgischen und schmerzstillenden Eigenschaften bei der Gicht Besserung schafften. — Die Verbindungen der Chinasäure wurden vor einigen Jahren von Weiss[1]) eingeführt auf Grund folgender Annahme: Die Chinasäure wird, wie man längst weiss, im Organismus in Benzoësäure übergeführt. Diese so entstandene Benzoësäure sollte, indem sie in Hippursäure übergeht, das Glykokoll seiner Verwendung zur synthetischen Harnsäurebildung entziehen. — Mit dieser Annahme wäre also auch eine Erklärung für die Wirkung der Benzoësäure gegeben, welche von den alten, namentlich französischen Aerzten vielfach gegen Gicht verwandt wurde.

Die Hippursäurebildung ist übrigens, worauf Minkowski[2]) aufmerksam macht, schon früher mit der Bildung der Harnsäure in Beziehung gebracht worden. So beobachtete Lecorché[3]) nach Darreichung von Natrium benzoïcum mehrmals eine Verminderung der ausgeschiedenen Harnsäure.

Diesen Befund kann ich jedoch nach meinen Versuchen nicht bestätigen. Ich sah bei Hunden, denen ich benzoësaures Natron gab, regelmässig eine geringe Steigerung der Harnsäureausscheidung. Ich führte diese auf die durch Benzoësäure hervorgerufene Leukocytose zurück.

Auch durch die zahlreichen, in den letzten Jahren publicirten Stoffwechseluntersuchungen am Menschen, hat sich diese Vermuthung von Weiss nicht bestätigen lassen. Wir müssen daher für die klinischerseits vielfach festgestellte günstige Beeinflussung der Gicht durch Chinasäureverbindungen nach einer anderen Erklärung suchen.

Da die Chinasäure im Körper schon im Darm in Benzoësäure überführt wird, liegt es nahe, die resorptiven Wirkungen der Chinasäure mit denen der Benzoësäure zu identificiren.

Von der Benzoësäure wird von jeher schon behauptet, dass sie exquisit gallentreibend wirke. Der Salicylsäure kommt dieselbe Wirkung zu, wie ich einmal am Menschen zu beobachten Gelegenheit hatte. Ein Patient mit einer Gallenfistel entleerte nach einer therapeutischen Darreichung von 6 g Salol, in Dosen von 1,0 g alle 4 Stunden, innerhalb 24 Stunden 1809 g Galle, in welchen Salicylsäure deutlich nachweisbar war. Wir haben also für die Benzoësäure bezw. Chinasäure und die Salicylsäure die gleiche gallentreibende Wirkung anzunehmen.

Da diese Thatsache mir indessen nach den wenigen vorliegenden klinischen Angaben und vereinzelten experimentellen Untersuchungen durchaus nicht einwandfrei festgestellt zu sein schien, so beschloss ich diese gallentreibende Wirkung der genannten Mittel nochmals im Thierversuch zu prüfen. Die gleiche Untersuchung sollte auch mit dem als Gichtmittel längst erprobten Colchicin angestellt werden, von dem es mir mit Rücksicht auf seine exquisiten Wirkungen auf den Darm und

1) J. Weiss, Beiträge zur Erforschung der Bedingungen der Harnsäurebildung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1898. Bd. 25. S. 393 u. 1899. Bd. 27. S. 216.

2) O. Minkowski, Die Gicht. Wien 1903.

3) Lecorché (citirt nach Minkowski), Traité de la goutte. Paris 1884.

nach Analogie anderer Alkaloïdwirkungen auf die Drüsensecretionen sehr leicht möglich schien, dass ihm eine gleiche gallentreibende Wirkung zukäme.

Zunächst versuchte ich die Untersuchnngen an Kaninchen auszuführen. Zu diesem Zweck wurde an einem Kaninchen in tiefer Paraldehydnarkose die Bauchhöhle durch einen Schnitt rechts von der Medianlinie in der Höhe des unteren Leberrandes eröffnet, dann das Duodenum vorgezogen, die Einmündung des Ductus choledochus aufgesucht, dieser doppelt unterbunden und durchschnitten. Nach Reponirung der Därme wurde die Spitze der Gallenblase eröffnet, eine Glascanüle mit erweitertem Ansatz eingebunden und dieser dazu benützte Faden in der Bauchwunde fixirt. Alsdann wurde die Bauchwunde wieder sorgfältig geschlossen und das Thier mit dem Bauche nach unten in ein aus breiten Bändern gebildetes Gestell gehängt und darin fixirt, sodass die Galle aus der nach unten hängenden Canüle frei abfliessen konnte. Sie wurde in einem darunter gestellten Messcylinder aufgefangen und die ausgeflossene Menge wurde halbstündlich abgelesen.

Indessen machte ich dieselbe Erfahrung, wie früher schon Stadelmann[1]), dass sich derartige Versuche mit Gallenfisteln einwandsfrei an Kaninchen nicht durchführen lassen. Einmal sind diese Thiere zu empfindlich gegenüber dem Eingriff der Operation Sie gingen regelmässig nach wenigen Tagen, manchmal schon nach 12 Stunden ein. Man hätte also, um die Messung der Gallenproduction auf mehrere Stunden ausdehnen zu können, unmittelbar nach der Operation damit beginnen müssen. Doch hatte man alsdann noch mit dem eventuellen Einfluss des dargereichten Narcoticums zu rechnen, da sich das Thier noch im Zustande tiefster Narkose befand. Wartete man aber eine Zeitlang, um das Thier sich von dem Shock der Operation und von der Narkose erholen zu lassen, so war es möglich, dass bereits die in Folge der Operation entstandene peritonitische Reizung derartige Grade erreicht hatte, dass ein normales Functioniren der Bauchorgane, also auch der Gallensecretion nicht mehr sicher anzunehmen war.

Die wenigen rudimentären, noch einigermaassen brauchbaren Untersuchungen an Kaninchen zeigten aber deutlich eine Vermehrung der Gallensecretion nach subcutaner oder intravenöser Injection von Natrium salicylicum. (Wirksame Dosis: etwa 0,3 g subcutan pro kg Thier.)

Ich schritt deshalb bald zu Untersuchungen an Hunden.

An drei Hunden wurden permanente Gallenfisteln angelegt. Die Operation war die bekannte: In tiefer Morphin-Scopolamin + Aethernarkose wurde die Bauchhöhle durch einen Schnitt in der Medianlinie oder etwas rechts davon eröffnet, das Duodenum hervorgezogen, der Ductus choledochus doppelt unterbunden und durchschnitten. Alsdann nach Reposition der Darmschlingen die Leber nach oben geklappt und die Spitze der Gallenblase mit einer Tabaksbeutelnaht umstochen. Rechts

1) E. Stadelmann, Das Toluylendiamin und seine Wirkungsweise auf den Thierkörper. Beitrag zur Lehre vom Ikterus. Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. 14. S. 231 u. 422.



und links davon wurden zwei Fixationsnähte gelegt und nun die Gallenblase unter langsamem Zug in die Bauchwunde hineingezogen und an den Wundrändern festgenäht. Alsdann wurde die Bauchhöhle geschlossen und nur die Kuppe der Gallenblase frei herausragen gelassen. Dann wurde entweder sofort oder erst nach mehreren Tagen in wiederholter Narkose die Gallenblase eröffnet und zunächst eine provisorische Glascanüle in die Oeffnung geklemmt bezw. durch Zuziehen der vorher gelegten Tabaksbeutelnaht fixirt. — Da bei der Operation stets möglichst aseptisch verfahren wurde, so erlebten wir auch keine ernsteren Erscheinungen einer peritonitischen Reizung. Auch die äussere Wunde heilte stets ziemlich glatt, obwohl die Hunde kaum 2 Tage lang den ursprünglich gelegten Verband vertrugen. Sehr zweckmässig erwies es sich für den Verlauf der Wundheilung, dass die Hunde noch den ganzen ersten Tag nach der Operation unter dem andauernden Einfluss der Morphin-Scopolaminnarkose standen und daher ruhig lagen. Später konnte man, wie die Erfahrung lehrte, ruhig auf einen Verband verzichten und die Hunde an der in Heilung begriffenen Wunde lecken lassen. Eine Infection fand hierdurch anscheinend nicht statt; das Peritoneum war ja inzwischen schon durch Granulationen geschlossen. Auch das Einheilen der Gallenblasenmündung in die Bauchdeckenwunde verlief stets schnell und glatt.

Zuerst versuchten wir ein Zuheilen der Gallenfistel dadurch zu verhindern, dass wir eine mit einem olivenförmigen Knöpfchen versehene Metallcanüle dauernd in der Oeffnung zu fixiren uns bemühten. Jedoch gaben wir diesen Versuch alsbald auf und sorgten nur durch ein regelmässig jeden zweiten Tag vorgenommenes Sondiren der Fistel, was sich die Hunde jederzeit ohne Fesselung gern gefallen liessen, für ein Offenbleiben der Fistel. — Auf diese Weise war es den Hunden auch möglich, die aus der Fistel fliessende Galle aufzulecken, was ja für den normalen Verlauf ihrer Verdauungsthätigkeit von Wichtigkeit war.

8 spätestens 14 Tage nach der Operation waren die Hunde wieder anscheinend ganz normal und konnten zu den Versuchen benutzt werden. Sie sind z. Th. schon über 2 Jahre in Gebrauch.

Zur Messung der Gallenproduction wurde das betreffende Thier in einer Segeltuchmatte aufgehängt, welche 4 Oeffnungen zum Durchstecken der Beine und eine kleine Oeffnung zum Durchführen der Fistelcanüle besass. In dieser Matte blieben die Thiere stets 10 Stunden hintereinander hängen. Das erste Mal war ihnen ja diese Stellung etwas unbequem, und sie versuchten herauszukommen. Jedoch sehr schnell gewöhnten sie sich daran und verbrachten schliesslich den grössten Theil des Tages in der Matte mit zur Seite gelegtem Kopfe schlafend. Nahrung oder Wasser wurde trotz wiederholten Anerbietens von den Hunden in dieser Lage nicht angenommen, ebenso wurde während der ganzen Zeit weder Harn noch Koth gelassen. — Das Auffangen der abfliessenden Galle geschah durch eine 5 cm lange Metallcanüle, welche mit ihrem knopfförmigen Ende in die Fistel eingeführt wurde. Fixirt wurde sie durch ein darübergezogenes kurzes Stück Gummischlauch. Um ein Hineingleiten in die Gallenblase zu verhindern, trug die Canüle an ihrem

äusseren Ende eine ca. 2 cm im Durchmesser messende kreisrunde Metallscheibe, welche in einem aussen in die Canüle eingeschnittenem Schraubgewinde beweglich war und je nach Bedarf hin- und hergeschoben werden konnte. Unter die Ausflussöffnung der Canüle wurde an einem Stativ ein Messcylinder mit trichterförmig erweiterter Oeffnung befestigt. Die Ablesung der ausgeflossenen Gallenmenge erfolgte stündlich, in späteren Versuchen halbstündlich.

Es zeigten sich bald Schwierigkeiten, schon bei der Feststellung der Grösse der normalen Gallenfunction. Schon Stadelmann[1]) hat ja darauf hingewiesen, wie grosse Schwankungen in der Gallensecretion bei einem und demselben Individuum vorkommen können. Das ist ja auch der Grund, weshalb so wenige einwandsfreie pharmakologische Untersuchung über die gallentreibende Wirkung von Mitteln vorliegen.

Nach sehr zahlreichen Versuchen konnten wir über die Schwankungen der normalen Gallensecretion Folgendes feststellen: Bei ein und demselben Thier wechseln ungleich lange Perioden gesteigerter und verminderter Gallensecretion mit einander ab, wofür sich weder in den Lebensbedingungen noch in der Art der Fütterung irgendwelche Erklärungen finden lassen. Diese Schwankungen sind jedoch keine plötzlichen, sondern sie verlaufen ganz allmälig. — Hingegen können ganz plötzliche Schwankungen in der Gallensecretion auftreten unter dem Einflusse der Nahrung. Hierbei spielt sowohl die Art der Nahrung als die Menge und Zeiteintheilung der Mahlzeiten eine Rolle.

Will man also Untersuchungen anstellen über irgend welche Beeinflussung der Gallensecretion, so dürfen zur Controlle nicht Zahlen herangezogen werden, welche bei demselben Thier, aber zu anderen Zeiten oder unter anderen Fütterungsverhältnissen als Normalzahlen gewonnen wurden. Es ist nöthig jedesmal unter genau denselben Bedingungen einen oder mehrere Controllversuche möglichst unmittelbar dem betreffenden Versuche mit Einverleibung des zu untersuchenden Arzneimittels vorauszuschicken.

Ferner ist es nothwendig sowohl zur Vergleichung der Zahlen eines solchen Versuches mit denen der dazugehörigen Controllversuche als auch mit den Zahlen eines mit einem anderen Arzneimittel angestellten Versuches stets genau dieselbe Art der Fütterung innezuhalten.

Daraus ergaben sich für unsere Versuche von selbst die Bedingungen. Da es sich zeigte, dass die Hunde, wenn sie 2 Tage hintereinander in der Matte gehangen hatten, doch etwas angegriffen waren, so wurden Versuche an demselben Thier stets nur jeden zweiten oder dritten Tag vorgenommen. Dadurch, dass die Hunde während des Hängens in der Matte keinerlei Nahrung zu sich nahmen und auch keine Excremente entleerten, war es leicht, für alle Versuche ganz gleiche Bedingungen zu schaffen. Nach einem Hungertage erhielten die Hunde, welche alle zwischen 10 und 12 kg wogen, am Abend vor der Versuche 200 bezw. 300 g Fleisch und etwa 50 g Brot. Diese überwiegende Fleischnahrung erwies sich als nöthig, weil ohne Fleisch die Gallen-

1) E. Stadelmann, l. c.



secretion so niedrig ist, dass nicht sehr erhebliche Ausschläge in der Ausscheidungscurve nicht zu erkennen sind. — Am Morgen des Versuchstages bekamen die Thiere nur Wasser zu saufen und dann erhielten sie erst Abends, nachdem sie aus der Matte genommen waren, wieder ein reichliches gemischtes Futter.

Beim Innehalten dieser Art der Fütterung ergaben sich ziemlich regelmässig erkennbar am Tage 2 Perioden vermehrter Gallensecretion. Die Normalcurven wiesen deshalb eine Erhöhung in den späten Vormittagsstunden und eine zweite etwas niedrigere Welle in den späten Nachmittagsstunden auf. Mit Rücksicht darauf wurde das zu prüfende Mittel gewöhnlich auf der Höhe oder bei beginnendem Abstieg der ersten Welle gegeben. Es musste sich so am deutlichsten eine eventuelle gallentreibende Wirkung zeigen.

Abgesehen von den sehr zahlreichen unzweckmässig angestellten und den zum Ausprobiren der normalen Secretionsverhältnisse dienenden Versuche verfügen wir jetzt über etwa 60 brauchbare Curven, von denen nur einige beifolgend wiedergegeben werden sollen.

Es sind stets den unter dem Einfluss einer Substanz erzielten Curven aus derselben Zeit stammende Normalcurven beigegeben, was ja nach dem oben Gesagten nöthig ist. Nur die in derselben Gruppe aufgeführte Normalcurve darf also mit den anderen Curven aus dieser Gruppe verglichen werden. Die in einer Gruppe vereinigten Curven entstammen immer Versuchen an ein und demselben Thier.

Wir gehen nun zur Besprechung der einzelnen Befunde an der Hand der beigegebenen Curven (Taf. I) über.

Die Curven I, II und III gehören zusammen.

Eine Vergleichung von I und II zeigt deutlich den Unterschied verschiedener Kost bei ein und demselben Thier. Curve I wurde gewonnen, nachdem der Hund am Abend vorher fast garnicht gefressen hatte. Curve II ist wenige Tage später aufgenommen, nachdem das Thier am Abend vorher die oben angegebene fleischreiche Kost genossen hatte. Man sieht den bei Weitem höheren Verlauf der zweiten Curve gegenüber dem der ersten.

Curve III, welche wenige Tage darauf gewonnen wurde, zeigt im Vergleich zu der vorhergehenden ein erhebliches Ansteigen der Secretion in den Nachmittagsstunden. Der Hund hatte Vormittag 5,0 g Natrium benzoicum erhalten.

Die Curven IV, V und VI zeigen den Einfluss der Salicylsäure. Curve IV ist die Normalcurve (es wurde nur stündlich abgelesen). Bei Curve V und VI sieht man deutlich die gallentreibende Wirkung der Salicylsäure. Bei Curve V ist 1,0 g Natron salicylicum in 5 ccm Wasser gelöst bereits früh subcutan gegeben worden, daher der Anstieg in der Mitte der Curve. Bei Curve VI sieht man den Anstieg erst am Nachmittag; die Salicylgabe wurde erst Mittags verabfolgt.

Bei diesen beiden Versuchen wurde bei jedesmaliger Ablesung die in der letzten halben Stunde entleerte Galle qualitativ auf die Anwesenheit von Salicylsäure geprüft. Soweit diese Proben positiv ausfielen, sind die betreffenden Ablesungen auf den Curven durch ein + bezeichnet.

Man sieht daraus, dass die Salicylsäure 2—2½ Stunden nach dem Eingeben in der Galle nachweisbar wird und sich dann durch 2 bezw. 2½ Stunden darin nachweisen lässt.

Somit war die alte Angabe, dass Benzoesäure und Salicylsäure gallentreibend wirken, auch durch diese Versuche vollkommen bestätigt. Auch die von mir, wie oben erwähnt, beim Menschen festgestellte Ausscheidung der Salicylsäure mit der Galle findet auch beim Hunde ebenso wie beim Kaninchen (s. o.) statt.

Analog angestellte Versuche mit chinasaurem Natron ergaben dagegen vollkommen negative Resultate. Es liess sich bei unseren Hunden keinerlei Einfluss der Chinasäure auf die Gallensecretion nachweisen. Dieses Resultat war auch von vornherein zu erwarten, da ja nach den Untersuchungen von E. Stadelmann[1]) beim Hunde die Umwandlung der Chinasäure in Benzoesäure nicht stattfindet. Hingegen müssen wir für den Menschen, bei welchem ein grosser Theil der eingeführten Chinasäure in Benzoesäure umgewandelt wird, auch nach der Darreichung von Chinasäurepräparaten eine Steigerung der Gallensecretion erwarten.

Unsere nächste Aufgabe war es, an unseren Hunden das Colchicin auf eine eventuelle gallentreibende Wirkung zu prüfen.

Die Resultate dieser Versuchsreihe sind in den Curven VII, VIII, IX, X und XI wiedergegeben. Da wir aus äusseren Gründen zunächst das Colchicin während eines Hungertages, d. h. ohne dass am Abend vorher das übliche oben mitgetheilte Futter gereicht wurde, prüften, so wurde auch die Controllcurve VII an einem solchen Hungertage aufgenommen. Der Einfluss, den unter solchen Verhältnissen die gereichten 3 mg Colchicin auf die Gallensecretion ausübten, war, wie Curve VIII zeigt, sehr gering. Er ist aber in Curve IX deutlich, wo diesem Thiere durch Fütterung am vorhergehenden Abend genügend Material zur Gallenbildung geboten wurde und wir mit der Colchicingabe auf 5 mg stiegen. Die Curven X und XI zeigen gleichfalls den gallentreibenden Einfluss von 5 mg Colchicin beim gefütterten Thier.

Wir hätten sicher noch stärkere Ausschläge erhalten, wenn wir, mit der Dosis des Colchicins noch höher gegangen wären. Doch wollten wir nicht unsere Gallenfistelhunde dabei aufs Spiel setzen. Schon nach 5 mg traten regelmässig Vergiftungserscheinungen auf, die in Mattigkeit, Erbrechen und Durchfällen in der darauffolgenden Nacht und am nächsten Tage bestanden.

Interessant ist es, dass die Colchicincurven im Gegensatz zu den Curven nach Benzoesäure- und Salicylsäuredarreichung eine deutliche Einwirkung auf die Gallensecretion nicht sofort, sondern erst 2—3 Stunden nach der Injection erkennen lassen. Es stimmt dies vollkommen mit dem, was nach den Untersuchungen von Jacobj[2]) über das Schicksal des Colchicins im Organismus des Warmblüters festgestellt worden

---

1) C. Stadelmann, Ueber die Umwandlung der Chinasäure in Hippursäure im Organismus der Säugethiere. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. X. S. 317.

2) Jacobj, Pharmakologische Untersuchungen über das Colchicumgift. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 27.



ist. Danach ist das Colchicin nicht als solches wirksam, sondern erst nach seiner Umwandlung in Oxydicolchicin. Diese Umwandlung geht aber erst nach einiger Zeit vor sich, weshalb die Vergiftungserscheinungen auch nicht unmittelbar nach der Eingabe des Colchicins, sondern erst später einsetzen. Die Steigerung der Gallensecretion verhält sich, wie wir sehen, ebenso.

Es wurden auch noch einige Versuche mit glykocholsaurem Natron angestellt, die ebenfalls eine geringe gallentreibende Wirkung dieses Präparates erkennen liessen. Dass die Gallensäuren cholagog wirken, ist ja schon längst bekannt.

Ganz negativ fielen aber verschiedene Versuche mit Harnstoff aus, welcher theils subcutan, theils innerlich gereicht wurde. Ebensowenig konnte eine gallentreibende Wirkung nach subcutaner oder innerlicher Darreichung von Glykokoll festgestellt werden.

Fassen wir die in diesen Versuchsreihen erhaltenen Resultate zusammen, so sehen wir, dass thatsächlich den als specifische Gichtmittel verwandten Substanzen: der Benzoesäure bezw. Chinasäure, der Salicylsäure und dem Colchicin übereinstimmend cholagoge Wirkungen zukommen. Es liegt nahe diese Befunde in Beziehung zu setzen zu der klinisch erprobten heilkräftigen Wirkung dieser Präparate bei der Gicht. Es wird dies noch wahrscheinlicher, wenn man berücksichtigt, dass ja auch Abführkuren von jeher als besonders günstig bei der Gicht befunden werden. Jede Abführwirkung geht aber mit einer verstärkten Gallensecretion einher. Vielleicht ist es die letztere, secundäre Wirkung, welcher die Abführmittel ihre Empfehlung bei der Gicht verdanken. Auch von Colchicin wird ja übereinstimmend von den Aerzten angegeben, dass es erst in den Dosen bei der Gicht wirkte, die bereits Abführung hervorriefen.

So könnte man also auch die Wirkung der Abführmittel bei der Gicht von demselben Gesichtspunkte aus betrachten wie die der oben genannten eigentlichen Gichtmittel. Und auch für die gichtwidrige Wirkung der verschiedenen abführenden Mineralwässer könnte auf diesem Wege eine Erklärung versucht werden.

Vielleicht lässt sich in analoger Weise auch eine Berechtigung ableiten für die neuerdings von Falkenstein[1]) vorgeschlagene Behandlung der Gicht mittels Salzsäure. Er giebt sehr grosse Dosen, bis zu 200 Tropfen täglich, und Minkowski[2]) meint, dass diese Therapie sich wohl in solchen Fällen nützlich erweisen möge, in denen thatsächlich Salzsäuremangel im Magen besteht, was aber durchaus nicht immer der Fall sei. Vor einigen Jahren hat aber Wertheimer[3]) gezeigt, dass Mineralsäuren, direct ins Duodenum injicirt, exquisit gallentreibend wirken.

---

1) Falkenstein, Ueber das Wesen der Gicht und ihre Behandlung. Berl. klin. Wochenschr. 1904. S. 57.

2) O. Minkowski, Die Behandlung der Gicht. Deutsche med. Wochenschr. 1905. S. 409.

3) M. E. Wertheimer, De l'action des acides et du chloral sur la sécrétion biliaire. Soc. Biol. 55, 287 (6. III. 03).

Es ist also auch bei der von Falkenstein vorgeschriebenen Therapie die Erzielung einer cholagogen Wirkung anzunehmen.

Schliesslich möge noch darauf hingewiesen werden, dass von den Nahrungsmitteln vor Allem dem Fleisch cholagoge Wirkungen zukommen. Von manchen Klinikern wird behauptet, dass im Gegensatz zu den in der vorstehenden Arbeit niedergelegten Anschauungen Fleischkost Gichtikern recht gut bekäme. Vielleicht ist an dieser Empfehlung die gallentreibende Wirkung des Fleisches schuld.

Jedenfalls werden, wie wir gesehen haben, durch fast alle der gebräuchlichen Gichtmittel Vorgänge erregt, die sich in der Leber abspielen. Wie wir in der vorstehenden und in früheren Arbeiten darzulegen versucht haben, führen andere Ueberlegungen zu der Vermuthung, dass die Erscheinungen der Gicht vor Allem ihre Ursache in Vorgängen in der Leber haben. Es liegt nahe, diese Dinge mit einander in Verbindung zu bringen. Indessen ist dazu nothwendig festzustellen, ob wir es bei der gallentreibenden Wirkung der untersuchten Mittel wirklich mit einer Beeinflussung der Gallenbildung zu thun haben oder ob es sich nicht nur um eine Vermehrung des Wasser- und Salzgehaltes der Galle unter dem Einfluss dieser Mittel handelt. Frühere Untersuchungen, namentlich von Mandelstamm[1]), machen diese Annahme sehr wahrscheinlich. Es war daher unsere Aufgabe durch quantitative Untersuchungen der unter dem Einfluss dieser Mittel entleerten Galle hierüber Klarheit zu schaffen. Herr Dr. Frey, welcher diese Untersuchungen angestellt hat, wird im Folgenden über den Ausfall derselben berichten.

3.

Glykokoll und Harnstoff in ihren Beziehungen zur Harnsäure. Eine Theorie der Gicht.

Von

H. Kionka.

Wie die vorstehenden Untersuchungen zeigen, spricht Vieles dafür, dass es sich bei der Gicht um Functionsstörungen handelt, welche ihren Sitz vornehmlich in der Leber und wohl auch in den Nieren haben. Es ist ferner wahrscheinlich, dass eine derartige angenommene Functionsstörung Beziehungen haben müsste zur Harnsäure. Zeigt diese ja gerade beim Gichtiker ein bedeutend anderes Verhalten als in der Norm.

Schon immer ist nach Stoffen gesucht worden, die im Organismus Harnsäure binden und dabei leicht lösliche und deshalb leicht ausscheid-

1) C. Mandelstamm, Ueber den Einfluss einiger Arzneimittel auf Secretion und Zusammensetzung der Galle. Inaug.-Dissert. Dorpat. 1890.

bare Verbindungen darstellen. Es wäre möglich, dass sich der Körper mit Hilfe solcher Stoffe vor den Schädlichkeiten der Harnsäure schützen und sich ihres Ueberschusses rasch entledigen könnte.

Indessen könnte dieser problematische „Schutzstoff" gegen die Schädlichkeiten der Harnsäure auch anders geartet sein. Es ist durchaus nicht nöthig, dass, wie die meisten Autoren annehmen, die Verbindung der Harnsäure mit diesem Stoffe eine sehr feste sei. Es käme nur darauf an, dass sie sich sehr leicht bilde, damit ein zeitweiliges „Zuviel" an Harnsäure gewissermassen schnell abgefangen würde. Auch wenn eine solche Harnsäureverbindung äusserst labil wäre und leicht wieder zerfiele, so wäre durch ihr Entstehen doch schon Nutzen geschafft. Denn für eine gewisse Zeit wäre ein Theil der Harnsäure mit Beschlag belegt, der Organismus gewänne Zeit sich von der übrigen zu befreien oder sie anderweitig unschädlich zu machen. Auf die mehr oder weniger grosse Löslichkeit dieser problematischen Verbindung käme es demnach garnicht einmal an.

Dies war ungefähr der Gedankengang, mit dem ich an diese Frage herantrat.

Ich suchte zunächst anlehnend an meine früheren Untersuchungen nach Stoffen, welche normaler Weise in der Leber vorkommen und die möglicher Weise mit Harnsäure in Verbindung treten könnten.

Zuerst wandte ich mich an das Glykokoll, das ja in der Leber des Menschen entsteht. Auf diesen Gedankengang wies mich u. a. das eigenartig vertheilte Auftreten dieser Substanz bei den verschiedenen Thierarten. Das Glykokoll fehlt vollständig den Vögeln, also den Thieren, bei denen die Harnsäure als das hauptsächlichste Abbauproduct der N-haltigen Substanzen auftritt und die deshalb wohl in anderer Weise als die „Harnstoffthiere" gegen eventuelle Schädlichkeiten eines Harnsäureüberschusses geschützt sein werden. Unter den Säugethieren sehen wir bei den reinen Fleischfressern, die infolge ihrer Nahrung eine höhere Harnsäureproduction haben, als Gallensäure fast nur Taurocholsäure und keine Glykocholsäure auftreten. — Es lag daher nahe irgendwelche Beziehungen zwischen Glykokoll und dem Auftreten der Harnsäure anzunehmen.

Eine Verbindung von Harnsäure mit Glykokoll hat bekanntlich schon vor Jahren Horsford in Liebig's Laboratorium dargestellt. Indessen ist es His[1]) nicht gelungen, diese Verbindungen nach den Vorschriften Horsford's zu gewinnen. Er hält deshalb diese Verbindung für apokryph.

Ich ging auf einem anderen Wege vor.

Glykokoll geht mit Alkali in molecularem Verhältniss leicht Verbindungen ein, welche feste chemische Individuen darstellen. Diese Substanzen sind schön krystallisirende Körper, ihre Lösungen reagiren alkalisch. Dass es sich hierbei um einheitliche chemische Substanzen handelt, welche auch in ihren Lösungen nicht dissociirt werden, ergaben mir

1) W. His, Die harnsauren Ablagerungen des Körpers und die Mittel zu ihrer Lösung. Die Therapie der Gegenwart. 1901. S. 434.

verschiedene Gefrierpunktsbestimmungen, die ich an derartigen Lösungen anstellte.

Der chemische Vorgang, welcher sich bei der Bildung dieser Körper abspielt, ist wohl folgender:

Die Amidoessigsäure enthält eine basische und eine saure Gruppe: $NH_2 . CH_2 . COOH$ (basisch) (sauer), die sich wahrscheinlich im Molecül gegenseitig absättigen $NH_3 . CH_2 . COO$ (ringförmig verbunden), sodass das Glykokoll als intramoleculares Salz zu betrachten ist. Beim geringsten Zusatz eines Alkalis wird nun unter Aufspaltung des Ringes die saure COOH-Gruppe abgesättigt, sodass die stark basischen Eigenschaften der NH_2-Gruppe frei werden. Mit anderen Worten: die Amidoessigsäure wird durch den geringsten Alkalizusatz eine Art Amin oder Ammoniak; daher bestehen auch grosse Aehnlichkeiten im chemischen Verhalten dieser Glykokollalkalisalze mit Ammoniak; sie lösen Silberoxyd, geben Fehling'sche Lösung u. s. w.

Diese Glykokollalkalilösungen lösen aber auch Harnsäure im molecularen Verhältniss: Setzt man zu solch einer Lösung frischgefällte Harnsäure vorsichtig zu, so löst sich dieselbe, während gleichzeitig die ursprünglich stark alkalische Reaction der Lösung in die neutrale übergeht. Ist dies erreicht, dann löst sich keine weiter zugesetzte Harnsäure. Fällt man aus dieser neutralen Lösung die Harnsäure wieder mittels Salzsäure aus, so ergiebt sich, dass die Lösung entsprechend dem molecularen Verhältniss stattgefunden hat.

Man könnte nun annehmen, dass hierbei eine chemische Verbindung des Glykokollalkalisalzes mit der Harnsäure entstanden wäre. Diese Frage kann man entscheiden durch Verwendung des *o*-Nitrophenyl-*β*-Milchsäuremethylketon als Reagens, worauf ich von Herrn Dr. Homolka aufmerksam gemacht wurde, dem ich auch das betreffende Reagens verdanke. Bei Verwendung desselben ergiebt sich folgendes:

1. Glykokoll-Lithium $NH_2 . CH_2 . COOLi$ reagirt alkalisch auf Curcuma, jedoch nicht alkalisch auf „Milchsäureketon" (wie ich das Reagens kurz nennen will).

2. Das Monolithiumsalz der Harnsäure $C_5H_3N_4O_3Li$ reagirt neutral, das Dilithiumsalz dagegen sowohl auf Curcuma als auf Milchsäureketon alkalisch.

3. Die Vereinigung molecularer Mengen von Harnsäure und Glykokolllithium reagirt neutral. Dies lässt sich in doppelter Weise deuten: Entweder:

a) es findet bei der Vereinigung von Harnsäure mit Glykokoll-Lithium Doppelumsetzung zu harnsaurem Lithium und Glykokoll statt, im Sinne der Gleichung:

$$C_5H_4N_4O_3 + NH_2 . CH_2 . COOLi = C_5H_3N_4O_3Li + NH_2 . CH_2 . COOH.$$

Versetzt man in diesem Fall das Reactionsproduct mit 1 Molekül LiOH, so muss Glykokoll-Lithium entstehen, welches — nach 1 — alkalisch auf Curcuma, aber nicht auf Milchsäureketon reagirt. — Oder

b) es findet eine chemische Vereinigung von Harnsäure mit Glykokoll-Lithium zu einem Komplex

$$C_5H_4N_3O_3(NH_2)CH_2 . COOLi$$

statt; alsdann muss ein weiter zugefügtes Molecül LiOH alkalische Reaction sowohl auf Curcuma als auch auf Milchsäureketon erzeugen.

Der Versuch hat für die erstere Möglichkeit entschieden: die zugesetzte Harnsäure nimmt aus der Glykokollalkaliverbindung das Alkali in Beschlag, das Glykokoll wird frei.

Dasselbe ergaben auch die Bestimmungen des Gefrierpunktes. Während eine Lösung von 0,5 g LiOH und 1,7 g Glykokoll (ungefähr moleculare Verhältnisse) in 170 H_2O

$$\Delta = - 0{,}24^0$$

gab, fand ich nach Zusetzen von Harnsäure bis zur neutralen Reaction

$$\Delta = - 0{,}29^0$$

Das heisst, während vorher in der Lösung 0,129 Molen im Liter enthalten waren, entsprach die Gefrierpunktserniedrigung jetzt einem Gehalt von 0,156 Molen im Liter, also 0,027 Molen im Liter mehr.

Es entsteht also auch auf diesem Wege keine Verbindung zwischen Harnsäure und Glykokoll im Sinne von Horsford.

Jedoch konnte ich eine andere Beobachtung an diesen Lösungen von Harnsäure in Glykokoll-Alkali machen.

Versetzt man eine Lösung von neutralem harnsaurem Alkali (Dialkaliurat) mit Sodalösung, so bildet sich bekanntlich allmählich das schwerer lösliche saure Salz (Monoalkaliurat) und fällt aus. Dieser Vorgang verläuft erheblich schneller bei Anwesenheit von Glykokoll, wie mir sehr zahlreiche Versuche in den verschiedensten Variationen regelmässig ergaben. Folgendes Protokoll möge als Beispiel dienen:

Protokoll.

Lösung I.: 0,5 g LiOH in 170 H_2O.

Lösung II.: 0,5 g LiOH + 1,6 g Glykokoll in 170 H_2O.

Beide Lösungen werden mit Harnsäure im Ueberschuss versetzt und 2 Tage im Brutschrank bei 37 ° C stehen gelassen, alsdann filtriert. Hiervon werden

a) je 25 ccm mit der gleichen Menge einer 5 proc. Sodalösung versetzt.

b) der Rest des Filtrates bleibt offen an der Luft stehen, um dem Einfluss des geringen Kohlensäuregehaltes der Luft ausgesetzt zu werden.

Die Beobachtung dieser 4 Lösungen ergab Folgendes:

	Ia.	IIa.
Nach 17 Min.:	klar, kein Niederschlag.	Die Oberfläche zeigt eine leichte Trübung.
„ 27 „	Die Lösung ist klar, ein schwacher Niederschlag gerade angedeutet.	Die Lösung ist von grossen geballten Flocken erfüllt.
„ 16 Std.:	Am Boden ein starker Niederschlag, seine Wägung ergiebt: 0,3158 g.	Die Lösung ist von flockigen Massen erfüllt, die z. Th. am Boden liegen. Der gesammte Niederschlag gewogen ergiebt 0,3032 g.

	Ib.	IIb.
Nach 16 Std.:	Die Lösung ist ganz klar.	Die Lösung ist durch grössere Wolken stark getrübt.
„ 5 Tagen:	Die Lösung ist durch einzelne kleine Flocken schwach getrübt, am Boden ein schollenförmiger Niederschlag (wie Papierstückchen).	Die Lösung ist vollständig von dicken Flocken erfüllt.

Wie aus diesem Versuchsbeispiel zu ersehen ist, wird das Ausfallen der Harnsäure bezw. des sauren Urates deutlich durch die Gegenwart von Glykokoll beschleunigt. Indessen ist dies nur im Beginn des Processes der Fall. Nach 16 Stunden ist bereits bei den mit Soda versetzten Lösungen kein Unterschied in den ausgefällten Massen mehr zu sehen. Je langsamer der Process der Ausfällung an sich verläuft, desto deutlicher kommt — wie bei den Lösungen Ib und IIb — die beschleunigende Wirkung des Glykokolls zur Erscheinung.

Gerade im entgegengesetzten Sinne ist der Harnstoff wirksam.

Zu Versuchen mit dieser Substanz wurde ich durch die früheren Untersuchungen Rüdel's[1]) veranlasst, welcher zu der Annahme einer Verbindung zwischen Harnstoff und Harnsäure gekommen war. Ich konnte indessen seine Angaben ebensowenig bestätigen wie His[2]).

Durch zahlreiche Versuche kam ich aber zu dem Befunde, dass das Ausfallen des sauren Urates aus ursprünglich neutralen Uratlösungen in hohem Grade durch Harnstoff verzögert wird. Diese Wirkung ist noch ausgeprägter als die oben geschilderte entgegengesetzte des Glykokolls.

In dem folgenden Versuche, dessen Wiedergabe diese Angabe bestätigen soll, wurden durch Einfüllen der betr. Lösungen in Esbach'sche Röhrchen, wie sie klinisch zur Eiweissmessung im Harn verwandt werden, versucht ein ungefähres Maass für die ausgefallenen Uratmengen zu bekommen. Natürlich wurden 2 Röhrchen benützt, deren räumliche Maasse miteinander absolut übereinstimmten.

Protokoll.

Lösung I.: 0,5 g LiOH in 170 H_2O

Lösung II.: 0,5 g LiOH + 17,0 g Harnstoff in 170 H_2O.

Beide Lösungen werden mit Harnsäure im Ueberschuss versetzt und 4 Tage im Brutschrank bei 37° C stehen gelassen, alsdann filtrirt. Hiervon werden je 1 Esbachröhrchen bis zur Marke „U" gefüllt. Dann wird in beiden Röhrchen bis zur Marke „R" mit 5 proc. Sodalösung aufgefüllt.

Die Beobachtung der beiden Röhrchen ergab Folgendes:

---

1) G. Rüdel, Zur Kenntniss der Lösungsbedingungen der Harnsäure im Harn. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXX. S. 473.

2) His, l. c.

	I.	II.
Nach 2 Std.:	bis zur Marke „1/4 pM." Alles trübe.	Lösung vollkommen klar.
„ 1 Tage:	dichte, flockige Trübung bis zur Marke „3 pM."	kleinflockig getrübt bis zur Marke „1/4 pM."
„ 2 „	ebenso; Trübung etwas dichter.	ebenso.
„ 8 „	Niederschlag gesammelt u. gewogen ergiebt 0,54 pCt.	Niederschlag gesammelt und gewogen ergiebt 0,27 pCt.

Es war also in der mit Harnstoff versetzten Lösung auch noch nach 8 Tagen erst die Hälfte soviel Urat gefallen als in der Controlllösung.

Im Vergleich mit den mit Glykokoll versetzten Lösungen tritt der Unterschied in der Schnelligkeit des Ausfällens noch deutlicher hervor, z. B.:

Protokoll.

Lösung I: 0,5 g LiOH in 170 H_2O.
Lösung II: 0,5 g LiOH + 1,7 g Glykokoll in 170 H_2O.
Lösung III: 0,5 g LiOH + 17 g Harnstoff in 170 H_2O.
Alle 3 Lösungen wie im vorigen Versuch behandelt; davon je 25 ccm mit gleichen Theilen 5proc. Sodalösung versetzt.
Die Proben zeigen nach 12 Stunden:
Lösung I: eine Haut am Boden des Gefässes.
„ II: dicke gefaltete Häute an der Oberfläche, z. Th. schon zu Boden gesunken.
„ III: vereinzelte kleine Stippchen an der Oberfläche.

Oder bei Zusatz von mehr Glykokoll:

Protokoll.

Lösungen I, II, III wie oben angesetzt und behandelt; nur enthält Lösung II statt 1 pCt. dieses Mal 10 pCt. Glykokoll.
Schon 1 Stunde nach dem Ansetzen zeigen sich folgende Unterschiede:
Lösung I: an der Oberfläche einzelne Sterne.
„ II: dicke Trübung, dicker Satz am Boden und an den Rändern des Gefässes.
„ III: vollkommen klar.

Es hat sich also ergeben, dass in alkalischen Lösungen von (neutralem) Dialkaliurat das Ausfallen von (saurem) Monoalkaliurat durch Glykokoll beschleunigt, durch Harnstoff aufgehalten wird.

Die physikalisch-chemischen Vorgänge, welche sich hierbei in den Harnsäurelösungen abspielen, sind von Dr. Frey untersucht. Er wird im Folgenden darüber berichten.

Es ist wohl anzunehmen, dass Glykokoll und Harnstoff dieselbe Rolle der Harnsäure gegenüber auch im Organismus spielen. Zwar tritt die Harnsäure dort sicher nicht als neutrales Dialkaliurat auf, aber die Form, in der sie im Blute und in den Geweben gebunden ist, kennen wir vorläufig noch nicht. Da aber die Harnsäureablagerungen im Organismus aus saurem Monoalkaliurat bestehen, so dürfen wir wohl für

diese noch unbekannte Harnsäureverbindung im Blute, aus deren Lösungen diese abgelagerten Urate ausgefallen sind, analoge Verhältnisse annehmen, wie sie für das Dialkaliurat in alkalischen Lösungen gegeben sind.

Es würde also der Harnstoff im Organismus die Rolle eines solchen problematischen „Schutzstoffes" der Harnsäure gegenüber spielen, der, wenn er auch keine directen Verbindungen mit der Harnsäure eingeht, doch derartige, wie eingangs besprochene Eigenschaften besitzt, durch die er das Eintreten von Schädlichkeiten von seiten der Harnsäure verzögert.

Soweit war ich mit meinen Untersuchungen gekommen, als die Arbeit von Ignatowski[1]) aus der II. Münchener medicinischen Klinik (Prof. Fr. Müller) über das Vorkommen von Aminosäuren im Harn, besonders bei Gicht, erschien. Danach scheidet der Gichtiker (und ebenso der Leukämiker) beträchtliche Mengen von Glykokoll im Harn aus, während der normale menschliche Harn höchstens Spuren von Aminosäuren enthält. Es ist also anzunehmen, dass der Gichtiker auch unzersetztes Glykokoll in seinen Körperflüssigkeiten, in seinem Blute besitzt. Hierdurch werden aber, wie oben auseinandergesetzt, die Löslichkeitsverhältnisse für die Harnsäure verschlechtert, und es muss leichter zum Ausfallen derselben, zum Entstehen von Uratablagerungen in den Geweben kommen können.

Die Ursache für das Auftreten von Glykokoll (und anderen Aminosäuren) im Harn der Gichtiker kann z. T. auf einer gesteigerten Glykokollbildung beruhen. Dies ist wohl beim Leukämiker der Fall, bei dem Ignatowski auch sehr hohe Werthe gefunden hat. Auch das in einem Falle von croupöser Pneumonie, besonders zur Zeit der Krise beobachtete Auftreten geringer Mengen von Aminosäuren im Harn, dürfte in dieser Weise zu deuten sein. Jedoch wie die Beobachtungen Ignatowski's am normalen Menschen und die Untersuchungen Stolte's[2]) am Kaninchen gezeigt haben, treten auch nach Einführung grosser Mengen von Glykokoll niemals Aminosäuren im Harn auf. Auch mir gelang es nicht an einem 6000 g schweren Dachshunde, der mehrmals hintereinander je 15 g Glykokoll in Lösung subcutan erhielt, danach mittels der von Ignatowski modificirten Fischer'schen Methode Aminosäuren im Harn nachzuweisen.[3])

Der normale Organismus besitzt also in sehr hohem Maasse die Fähigkeit, Aminosäuren zu zerstören, sodass solche auch bei einer directen Ueberschwemmung des Körpers mit denselben niemals unzersetzt ausgeschieden werden.

---

1) A. Ignatowski, Ueber das Vorkommen von Aminosäuren im Harn, vorzugsweise bei Gicht. Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 42. S. 371.

2) K. Stolte, Ueber das Schicksal der Aminosäuren im Thierkörper nach Einführung in die Blutbahn. Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. V. H. 1. S. 15.

3) Anmerkung während der Correctur: Nach den Berichten in den Zeitschriften hat Embden auf dem letzten Congress für innere Medicin mitgetheilt, dass man mit einer geringen Veränderung der Methode von Ignatowski auch im Harn normaler Menschen und Thiere Glykokoll nachweisen könne. Mir ist dieser Nachweis bei genauer Befolgung der Ignatowski'schen Vorschrift in zahlreichen Controlluntersuchungen am normalen Menschen und am Hunde niemals gelungen.



Diese Zersetzung des Glykokolls (und anderer Aminosäuren) findet wie O. Loewi[1]) gezeigt hat, in der Leber statt und ist die Function eines Fermentes — von anderen als „harnstoffbildendes" Ferment bezeichnet —, das von Loewi sogar einigermaassen isolirt wurde. Das durch die Thätigkeit dieses Fermentes entstehende Zersetzungsprodukt ist nach Loewi eine äther-alkohollösliche Stickstoffverbindung, die er jedoch nicht als Harnstoff ansprechen will. Indessen müssen wir annehmen, dass dieses Produkt doch schliesslich weiterhin zu Harnstoff umgebildet und als solcher ausgeschieden wird. Durch die Thätigkeit dieses Fermentes wird also einmal im Blute vorhandenes Glykokoll zerstört und andererseits Harnstoff bezw. eine Vorstufe desselben gebildet.

Beim Gichtiker muss, wie wir aus den Befunden Ignatowski's ersehen, die Thätigkeit dieses Fermentes ganz oder theilweise aufgehoben sein. Fällt aber diese Fermentwirkung fort, so wird weniger Harnstoff und dafür mehr Glykokoll im Blute und den Körperflüssigkeiten auftreten. Durch beides werden aber, wie wir oben gesehen haben, die Löslichkeitsverhältnisse für Harnsäure bedeutend verschlechtert. Und da der Gichtiker bekanntlich erheblich mehr Harnsäure im Blute enthält als der Normale, so muss sich eine derartige Schädigung bei ihm besonders geltend machen: es kann zum Ausfallen der Harnsäure und zur Entstehung von Uratablagerungen in den Geweben kommen.

Es ist nöthig hier noch einmal auf die Verhältnisse bei der Leukämie einzugehen. Auch bei dieser Krankheit findet sich Harnsäure in reichlicher Menge im Blute. Die höchste bisher beobachtete Harnsäuremenge im Blute, nämlich 22,6 mg in 100 ccm Blut, hat Magnus-Levy[2]) bei einem Leukämiker gefunden. Auch die höchsten Werthe für Glykokoll fand Ignatowski im leukämischen Harn. Wir haben also sicherlich in Bezug auf Glykokoll und Harnsäure bei der Leukämie analoge Verhältnisse anzunehmen wie bei der Gicht. Indessen kommen hier doch noch wesentlich andere Momente mit in Betracht:

1. Es sind bei der Leukämie die Secretionsverhältnisse in der Niere für Harnsäure günstige. Bei dem oben erwähnten Falle von Magnus-Levy betrug die Harnsäureausscheidung im Harn innerhalb 24 Stunden bis 9 g. Bei der Gicht hingegen sind, wie schon früher wiederholt gesagt wurde, die Nieren wohl regelmässig erkrankt. Jedenfalls hat ihre Function in Bezug auf die Ausscheidung der Harnsäure gelitten. Es kann beim Gichtiker zu einer Steigerung im Harnsäuregehalte des Blutes kommen, ohne dass diese in einer gesteigerten Harnsäureausscheidung im Harn zum Ausdruck kommt.

2. Im Blute des Leukämikers finden sich gleichzeitig viele Nukleinsäuren. Diese gehen aber, wie Minkowski[3]) gezeigt hat, mit Harn-

1) O. Loewi, Ueber das „harnstoffbildende" Ferment der Leber. Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 25. S. 511.

2) Magnus-Levy, Ueber den Stoffwechsel bei acuter und chronischer Leukämie. Virchow's Arch. 1898. Bd. 152.

3) O. Minkowski, Ueber die Umwandlung der Purinkörper im Organismus. Deutsche med. Wochenschr. 1902. No. 28.

säure sehr feste und sehr gut lösliche Verbindungen ein. Der hohe Nukleinsäuregehalt des leukämischen Blutes könnte daher ein Ausfallen der Harnsäure verhindern.

3. Schliesslich muss man nach Allem annehmen, worauf ebenfalls Minkowski[1]) hinweist, dass die Verbindung, in der die Harnsäure im Blute des Leukämikers sich befindet, eine gänzlich andere ist als die im Blute des Gichtikers.

Danach dürfen wir die Verhältnisse bei der Leukämie nicht mit denen der Gicht in Parallele stellen. Bei letzterer kommt eben noch eine schwere Functionsstörung in den Nieren hinzu. So hat kürzlich Sootbeer[2]) nachgewiesen, dass die Ausscheidungsverhältnisse von mit der Nahrung eingeführten Harnsäuremengen beim Gichtiker gestörte sind. Er verglich die Zahlen, welche von Pfeil[3]) für die Harnsäureausscheidung beim Normalen nach Fleischnahrung gefunden waren, mit den gleichen Werthen beim Gichtiker. Danach verläuft bei der Gicht die Harnsäureausscheidung viel unregelmässiger, besonders im Anfall, und ist im Ganzen geringer. Ueberhaupt scheint bei der Gicht eine Retention von Harnsäure zu bestehen, „eine Erhöhung des Schwellenwerthes der Nieren für die Harnsäure", wie sich Minkowski[4]) ausdrückt.

Fassen wir das vorher Gesagte noch einmal zusammen, dann ergeben sich folgende Ursachen für die Entstehung der Gicht:

1. eine Functionsstörung in der Leber — und wohl auch in anderen Organen —, bestehend in dem Ausfall der Thätigkeit des „harnstoffbildenden" Fermentes;

2. eine Störung der Harnsäureausscheidung durch die Nieren; — möglicherweise auch nur eine functionelle Störung und vielleicht bedingt durch die Art der Harnsäurebindung im Blute des Gichtikers.

Diese Schädigungen — namentlich das ganze oder theilweise Fehlen der Fermentwirkung, — können angeborene sein: hereditäre Gicht, — oder sie können durch unzweckmässige Ernährung und Lebensweise oder durch Gifte (Blei, Alkohol etc.) hervorgerufen werden: acquirirte Gicht.

Wie sich nach dieser Theorie die verschiedenen Symptome der Gicht, namentlich auch das Auftreten des acuten Anfalls erklären lassen, darüber wird im Folgenden Dr. Frey berichten.

---

1) O. Minkowski, Die Gicht. Wien 1903.

2) F. Sootbeer, Ueber den Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Ausscheidung der Harnsäure bei Arthritis urica. Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 40. H. 1.

3) P. Pfeil, Ueber den Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Ausscheidung der Harnsäure. Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 40. H. 1.

4) O. Minkowski, Ernährungstherapie bei harnsaurer Diathese (Gicht), Arthritis deformans, Oxalurie und Phosphaturie. v. Leyden's Handb. der Ernährungstherapie. Bd. 2. S. 490. 1899.

4.

Physikalisch-chemisches Verhalten des Glykokolls und Harnstoffs bei der Fällung harnsaurer Salze.

Von

Dr. med. **Ernst Frey,**
Assistent am Institut.

Die Fällung von harnsauren Neutralsalzen durch Sodazusatz wird, wie Kionka[1]) gefunden hat, durch Glykokoll beschleunigt, durch Harnstoff gehemmt. Auf Anregung meines hochverehrten Chefs, Herrn Professor Kionka, soll nun im Folgenden für dieses Verhalten eine physikalisch-chemische Erklärung zu geben versucht werden.

Die Löslichkeit der Harnsäure und ihrer Salze und ihr Verhalten in wässeriger Lösung haben die umfassenden Forschungen von His und Paul[2]) klargelegt. Die gelöste Menge Harnsäure ist nicht nur dargestellt durch die Anzahl der gelösten Harnsäuremoleküle, sondern es findet wie bei jedem Elektrolyten eine Dissociation der Moleküle in den sauren und basischen Bestandtheil statt, so dass in Lösung sind: die beiden verschieden geladenen Ionen und die nicht dissociirten Moleküle. Die Summe dieser Theile machen die Menge des gelösten Stoffes aus. Je grösser nun diese Dissociation ist, je mehr also gelöste Moleküle in Ionen zerfallen, desto mehr nimmt die Zahl der gelösten Moleküle ab, die den Sättigungsgrad ausmachen. Es muss also ein Elektrolyt besser löslich werden, wenn die Bedingungen für seinen theilweisen Zerfall in Ionen günstiger werden, und umgekehrt seine Löslichkeit muss abnehmen, wenn die Dissociation abnimmt. Die Harnsäure zerfällt nun nach His und Paul[3]) in gesättigter wässeriger Lösung nur zu 9,5 pCt. in Ionen, ist also sehr schwach dissociirt. Das heisst, die Harnsäure ist nur eine sehr schwache Säure und zwar practisch eine einbasige Säure. Dieses Verhalten der Harnsäure als einbasige Säure ist nun ganz analog dem aller Säuren, welche zwei abspaltbare H besitzen, also zweibasig sind. Diese Abspaltung findet in hohem Grade nur im ersten Gliede statt, während das zweite H in viel geringerem Maasse abdissociirt. Bei der Harnsäure bleibt diese Dissociation fast auf der ersten Stufe stehen, die zweibasige $C_5H_4N_4O_3$ dissociirt „stufenweise", zuerst in $C_5H_3N_4O_3^-$ und H^+, dann in viel geringerem Maasse erst der Antheil

1) Diese Zeitschrift, dieser Band. S. 22.

2) W. His d. J., Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Verhalten der Harnsäure und ihrer Salze in Lösungen. Verhandlungen des XIII. Congresses für innere Medicin. 1900. 425. — His und Paul, Zeitschrift für physiologische Chemie 31. 1900. 1. — W. His d. J., Die harnsauren Ablagerungen des Körpers und die Mittel zu ihrer Lösung. Therapie der Gegenwart. Oct. 1901. 434. — Th. Paul, Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Verhalten der Harnsäure und ihrer Salze in Lösungen. Pharmaceut. Zeitg. 1901.

3) Zeitschrift für physiol. Chemie 31. 1 und 64 (1900).

$C_5H_3N_4O_3^-$ in $C_5H_2N_4O_3^=$ und H^+. Es verhält sich also nach Höber[1]) der Rest $C_5H_3N_4O_3^-$ wie eine schwache Säure, deren Dissociation durch die stärkere $C_5H_4N_4O_3$ zurückgedrängt wird. Dies ist durch folgende Messungen bestimmt worden. Die Gleichung, welche den Gleichgewichtszustand der Ionen und Moleküle regelt, besagt, dass das Product aus der Concentration der Ionen, dividirt durch die Concentration der Moleküle, einer Constanten gleich ist, also

$$\frac{C_H \cdot C_{C_5H_3N_4O_3}}{C_{C_5H_4N_4O_3}} = K$$

Die Löslichkeits- und Leitfähigkeitsbestimmungen von His und Paul haben nun ergeben, dass $K = 0{,}0000015$ ist. Nach dem Ostwald'schen Verdünnungsgesetz für binäre Elektrolyten ist aber $K = \frac{\alpha^2}{v\,(1-\alpha)}$, worin α die Dissociationsconstante (für Harnsäure $= 0{,}095$, s. o.) ist, v die Anzahl Liter bedeutet, in denen sich ein Mol (hier $= 168{,}2$ g) löst (nach His und Paul 6640 Liter). Dies ergiebt für K den Werth 0,00000151; es handelt sich also um einen binären Elektrolyten, d. h. die Dissociation der Harnsäure ist practisch nur in der ersten Stufe vorhanden (diese Darstellung nach Höber l. c.). Man kann sich daher das Schema des Gleichgewichtszustandes der Harnsäure in folgender Weise vorstellen:

$C_5H_2N_4O_3^=$ H^+
\/
$C_5H_3N_4O_3^-$ H^+ $C_5H_3N_4O_3^-$ H^+
\/ \/
$C_5H_4N_4O_3$ (Molekül) $C_5H_4N_4O_3$ (Molekül)

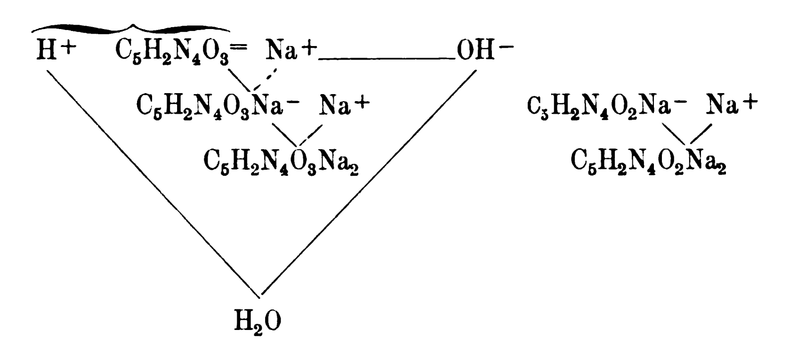
Es bleibt zum grössten Theile die Aufspaltung der Ionen auf der ersten Stufe stehen, es entspricht also der Vorgang dem zweiten Schema (rechts), während nur zu einem geringen Theile die Dissociation weiter geht bis zum Entstehen von $C_5H_2N_4O_3^=$. Der Gleichgewichtszustand in Lösungen der Salze ist nun ein ähnlicher, z. B. bei harnsaurem Na. Es wird verhältnissmässig leicht das saure harnsaure Na entstehen, da die Harnsäure sehr wohl als einbasige Säure zu wirken im Stande ist, schwerer des neutrale Salz, das 2 Na an Stelle der beiden abspaltbaren H hat. Sehen wir uns zunächst das neutrale Salz an. Das Schema für das neutrale Salz wird ganz dem obigen entsprechend lauten:

$C_5H_2N_4O_3^=$ Na^+
\/
$C_5H_2N_4O_3Na^-$ Na^+ $C_5H_2N_4O_3Na^-$ Na^+
\/ \/
$C_5H_2N_4O_3Na_2$ $C_5H_2N_4O_3Na_2$

Dieses Salz ist aber in wässeriger Lösung unbeständig und es fällt, wenn man das leicht lösliche neutrale Salz in Wasser löst, mit der Zeit saures harnsaures Na aus und zwar aus folgendem Grunde: Es kommt die Dissociation des Wassers zu OH^- und H^+ dazu, wenn diese Spaltung auch nur gering ist. Nun setzen sich die OH^- Ionen in Gleichgewicht

1) Rudolf Höber, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. Leipzig 1902. S. 88 ff.

zu den Na+ Ionen, so dass die stark dissociirte Natronlauge entsteht, dagegen die H+ Ionen zu dem $C_5H_2N_4O_2=$ Rest, und das entstehende $C_5H_3N_4O_3-$ ist nur sehr schwach in Ionen zerfallen. Die Verhältnisse gestalten sich also folgendermaassen:



Es vereinigen sich also H+Ionen und $C_5H_2N_4O_3$=Ionen zu $C_5H_3N_4O_3-$, und es bleiben OH− im Ueberschuss in Lösung, daher reagirt dieses Salz alkalisch. Durch diesen Vorgang haben sich aber primäre Harnsäure-Ionen $C_5H_3Na_4O_3-$ gebildet, es befinden sich also nicht nur Ionen des Neutralsalzes, sondern auch Ionen des sauren Salzes in Lösung. Da nun dies Salz bei weitem schwerer löslich ist als das Neutralsalz, kann es zum Ausfallen des primären Natriumurats kommen. Es findet also durch die Spaltung des Wassers in seine Ionen eine Umwandlung des neutralen Urats in saures statt und dies fällt wegen seiner geringen Löslichkeit aus. Bei diesem Ausfallen resp. dieser Umwandlung von Neutralsalz zu saurem Salz sind also die H+Ionen des Wassers massgebend. Ebenso sind überall dort die Bedingungen zum Ausfallen des sauren harnsauren Na gegeben, wo es H+Ionen in der Lösung giebt. — Setzt man nun der Lösung des Neutralsalzes eine starke Base zu, so entstehen in grosser Zahl die OH−Ionen dieser Base. Diese drängen die gleichnamigen Ionen des Wassers, somit die Dissociation des Wassers zurück, verhindern also das Entstehen von H+Ionen des Wassers; daher ist durch diesen Zusatz das Neutralsalz beständig geworden. Der Grund, warum Zusatz einer Lauge die Dissociation des Wassers vermindert, liegt darin, dass in der Gleichung, welche diese Verhältnisse für Wasser regelt (s. oben):

$$\frac{C_H \cdot C_{OH}}{C_{H_2O}} = K, \text{ oder da } C_{H_2O} \text{ constant ist,}$$

$$C_H \cdot C_{OH} = K$$

C_{OH} wächst, und in Folge dessen C_H abnimmt, weil eben, wie die Gleichung sagt, das Product constant bleibt.

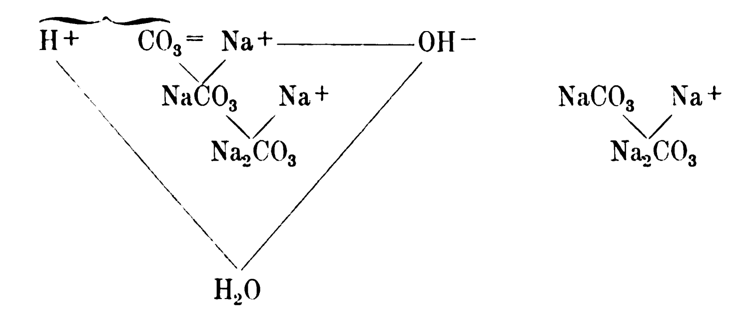
Betrachten wir nun die Verhältnisse bei der Sodafällung. Auch dieser Körper ist ein Salz analog dem harnsauren Na, ein Salz einer starken Base und einer schwachen Säure. Es findet also ein ähnlicher Vorgang statt, d. h. ein starkes Dissociiren auf erster Stufe, ein schwaches auf der zweiten:

$CO_3{=}$ $Na+$

$NaCO_3{=}$ $Na+$ $\qquad$ $NaCO_3{-}$ $Na+$

Na_2CO_3 $\qquad$ $NaCO_3$

und durch Hinzutreten von Wasser, durch „Hydrolyse“:



Wegen der schwachen Dissociation von $HCO_3{-}$ in $CO_3{=}$ und $H+$ und der starken von $NaOH$ in $Na+$ und $OH-$ überwiegen die $OH-$Ionen über die $H+$Ionen in der Lösung, daher reagirt diese alkalisch.

Warum wirkt nun trotz dieser Alkalescenz die Na_2CO_3 ausfällend auf das neutrale Natriumurat? Zwar verhindern die $OH-$Ionen die weitere Dissociation des Wassers, aber es sind noch die schon entstandenen $H+$Ionen, wenn auch in bei weitem geringerer Zahl als die entsprechenden $OH-$Ionen, vorhanden. Die meisten $H+$Ionen haben sich freilich mit dem $CO_3{=}$ zu $HCO_3{-}$ vereinigt, aber in kleinem Umfange ist doch dieser Rest dissociirt geblieben. Zwar ist diese Dissociation schwächer als die der Harnsäure, aber es kommen hier noch andere Verhältnisse in Betracht, auf welche Paul[1]) aufmerksam gemacht hat. Durch die bedingte Löslichkeit der Harnsäure und ihrer Salze überwiegen in der Lösung doch die $H+$Ionen der schwächer dissociirten Kohlensäure, es kann eben wegen der schlechten Löslichkeit zu einer Ansammlung der wirksamen Bestandtheile der Harnsäure gegenüber der zwar schwächer dissociirten, aber viel leichter löslichen Kohlensäure nicht kommen, so dass dieser schwache Zerfall der Kohlensäure in $H+$Ionen ausreicht, um in der Lösung über die Harnsäure zu überwiegen. Daher wandelt die alkalische Lösung von Soda das neutrale harnsaure Natrium in das saure harnsaure Natrium um, und da dies das so viel weniger lösliche Salz ist, fällt es aus.

Wir sehen also hier aus einer alkalischen Lösung das saure harnsaure Natrium zum Ausfallen kommen und gerade diese Verhältnisse gestatten Schlüsse für das Ausfallen der Urate im Körper, deswegen, weil auch die Körperflüssigkeiten eine schwache Alkalescenz aufweisen, und weil auch hier das saure Salz ausfällt. Wir wollen nun die beiden Stoffe besprechen, welche für die Lösung der harnsauren Salze von

---

1) Th. Paul, Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Verhalten der Harnsäure und ihrer Salze in Lösungen. Pharmaceut. Zeitung. 1900.

Wichtigkeit sind, wie Kionka[1]) gezeigt hat, nämlich das Glykokoll und der Harnstoff.

Das Glykokoll, Amidoessigsäure CH_2NH_2COOH, gilt als intramolekulares Salz, d. h. die Absättigung der Essigsäuregruppe ist durch die eingetretene Amidogruppe erfolgt, sodass der Körper neutral reagirt. Oder, wenn wir vom Standpunkt der Ionenlehre diese Neutralität betrachten, so kann man sagen, es sind in der Lösung des Glykokolls weder H^+Ionen noch OH^-Ionen in solchem Ueberschuss vorhanden, dass sie auf einen Indicator zu wirken im Stande sind. Nun sind aber die Indicatoren selbst schwache Säuren und ihre Verwendung beruht nur darauf, dass sie sehr schwache Säuren sind, und ihre Dissociation durch jede stärkere Säure zurückgedrängt wird, sodass ihre Molekülfarbe auftritt, sobald ihre schwache Dissociation in die Ionen verhindert wird, und ihre anders gefärbten Ionen verschwinden. Da nun die Dissociation der Indicatoren verschieden stark ist, am stärksten bei Methylorange, am schwächsten bei Phenolphtalein, so kann es Säuren geben, deren Dissociationstärke zwischen der des Methylorange und des Phenolphtaleins liegt, die also nicht im Stande sind, die Dissociation von Methylorange zu hindern, also auf Methylorange neutral reagiren, dagegen die rothen Ionen des Phenolphtaleins zum Verschwinden bringen, also gegen Phenolphtalein sauer reagiren; bekanntlich eine ganze Reihe von Säuren. Daher die verschiedene Anwendung der Indicatoren, je nachdem es sich um Titration einer schwachen Base mit einer starken Säure handelt oder umgekehrt. Deswegen verwendet man Phenolphtalein dort, wo es sich um die Bestimmung einer schwachen Säure handelt. Sind nun in einer Glykokolllösung ebenso viele OH^-Ionen wie H^+Ionen vorhanden, so muss Glykokoll auf alle Indicatoren neutral reagiren. Dies ist aber nicht der Fall. Zwar verhält sich Glykokoll gegen Methylorange, Lakmus, Cochenilletinctur neutral, ebenso tritt bei Zusatz von Phenolphtalein die weisse Molekülfarbe des Farbstoffes auf, wie bei Wasser. Doch lässt sich leicht zeigen, dass Glykokoll wirklich im Stande ist, die Dissociation von Phenolphtalein zurückzudrängen, also als Säure aufzutreten, wenn man zu einer mit Phenolphtalein versetzten Lösung von Soda oder Natronlauge, die die rothe Ionenfarbe des Phenolphtaleins zeigt, allmählich Glykokolllösung zulaufen lässt; es verblasst dann die rothe Farbe bis zum reinen Weiss, also die Alkalescenz des Sodas oder der Natronlauge wird durch Glykokollzusatz aufgehoben[2]). Es treten also in einer Glykokolllösung H^+Ionen auf, Glykokoll verhält sich wie eine Säure. Nun wird das Verhältniss der Menge der abgespaltenen OH^- und H^+ von Glykokoll nicht nur von der Stärke der beiden Dissociationen abhängen, sondern auch von der Reaction der Lösung, in welche man Glykokoll einträgt. Als amphoterer Elektrolyt im Sinne Bredig's dissociirt das Glykokoll

1) Kionka, Glykokoll und Harnstoff in ihren Beziehungen zur Harnsäure. — Eine Theorie der Gicht. — Diese Zeitschrift, dieser Band, S. 17.

2) Man kann auf diese Weise ungefähr 71 pCt. des Glykokolls „titriren“, was natürlich kein Maass für eine Abspaltung abgeben kann, da sich ja die Dissociation bei dem Laugenzusatz ändert. Die Titration dient ja bekanntlich nie zur Feststellung der Dissociation.

sowohl OH^- wie H^+ ab, aber es producirt in saurer Lösung mehr OH^- als H^+, in alkalischer mehr H^+ wie OH^-. Daher liegen gerade in Sodalösung die Bedingungen für das Auftreten des Glykokolls als Säure sehr günstig, ebenso wird die alkalische Reaction der Körperflüssigkeiten das Glykokoll zur Säure stempeln. Es ist aber überhaupt die Dissociation der H^+ Ionen stärker als die der OH^- Ionen, auch unabhängig von der Reaction des Mediums, es tritt also leichter das Glykokoll als Säure wie als Base auf. Dies zeigt sich darin, dass das Glykokoll mit Metallen ziemlich leicht Verbindungen eingeht, wie Glykokoll-Kupfer, Glykokoll-Natrium, Glykokoll-Lithium, Verbindungen, die einfach dann entstehen, wenn man z. B. von LiOH und Glykokoll äquimolekulare Mengen in Lösung bringt und sich dann durch die Gefrierpunktsbestimmung überzeugt, dass nur so viel Moleküle in Lösung sind, als dem entstandenen Li-Glykokoll entspricht. Andererseits geht das Glykokoll mit Säuren nur schwer Verbindungen ein, es resultirt z. B., wie ich zufällig feststellen konnte, bei Chinasäure und Glykokoll nur eine Mischung mit so viel Molekülen, als der zugesetzten Chinasäure plus dem Glykokoll entspricht[1]).

Setzt man nun zu einer Lösung des neutralen Natriumurats Glykokolllösung zu und fällt diese Lösung des Urats mit Soda, so treten nicht nur die H^+ Ionen, die Soda in geringer Menge liefert, auf, sondern es dissociirt das Glykokoll in dem alkalischen Medium stark in CH_2NH_2 $—COO^-$ und H^+ und dadurch wird die Umsetzung des neutralen Urats in das saure harnsaure Natrium begünstigt, es erfolgt das Ausfallen des Mononatriumurats schneller als ohne Glykokollzusatz. Schon das Zerspalten des Glykokolls in H^+ und OH^- Ionen überhaupt muss ganz im Sinne einer „Hydrolyse“ wirken wie die Dissociation des Wassers, also schon Glykokoll allein muss das Ausfallen des Urates aus wässriger Lösung bewirken, wie es das Wasser selbst thut, mehr aber noch in alkalischer Lösung, wie der Versuch zeigte und wie es nach diesen Auseinandersetzungen verständlich ist. Grade die alkalische Reaction erleichtert das Auftreten des Glykokolls als Säure, die Abspaltung von H^+ Ionen, die die Umsetzung und Ausfällung des Urates bewirken. Solche Verhältnisse liegen nun aber auch im Körper vor. Man hatte schon immer an eine Alkalescenzabnahme des Blutes bei diesem Vorgange gedacht, es stellte sich aber heraus, dass der OH^- Ionengehalt des Serums keinen grossen Schwankungen unterliegt, und dieser ist ein Maass für die Alkalescenz. Daher kann es sich bei diesem Process nicht um das Auftreten einer Säure im gewöhnlichen Sinne handeln, um starke Säuren, sondern es können eben nur solche Körper, wie das Glykokoll es ist, in Betracht kommen, die unter gewissen Bedingungen die Function einer Säure zeigen. Daher hindert auch das Glykokoll die Lösung von neutralem harnsaurem Na oder Li nicht, es löst sich in einer LiOH-Lösung mit

---

1) Die Messung der Geschwindigkeit der Rohrzuckerinversion durch Glykokoll scheitert bei der Bestimmung der Concentration des invertirten Zuckers durch Titration mit Fehling'scher Lösung daran, dass zwar ein starkes Braunwerden, also eine Reduction des Kupfers durch den gebildeten Zucker eintritt, dass aber diese Färbung bald wieder durch das entstehende Glykokoll-Kupfer verschwindet.

Glykokoll so viel wie in der gleichen Lösung ohne Glykokoll. Vollends die Fällbarkeit von harnsauren Salzen resp. Harnsäure durch starke Säuren, etwa durch HCl, wird nicht geändert. Man kann sich leicht durch den Versuch überzeugen, dass überschüssig zugesetzte Harnsäure in einer LiOH-Lösung einerseits und LiOH-Lösung + Glykokoll andererseits gleich gut löslich ist und gleiche Mengen auf HCl-Zusatz zum Ausfallen kommen. Durch einen Vergleich der gefundenen Menge mit der Gefrierpunktserniedrigung dieser Lösungen geht hervor, dass die Harnsäure dabei an Li als neutrales harnsaures Lithium gebunden ist. Auch His und Paul haben bei Glykokollzusatz keine Aenderung der Löslichkeitsbedingungen gefunden und keine Aenderung der Fällbarkeitsbedingungen auf Zusatz starker Säuren. Eben nur durch in Gang bringen der Hydrolyse äussert sich die ausfällende Eigenschaft des Glykokolls den harnsauren Salzen gegenüber. Aber in Lösungen starker Säuren macht sich eine Wirkung des Glykokolls nicht geltend, weder im lösenden noch fällenden Sinne. Daher ist ein Unterschied in der Schnelligkeit der Fällung des sauren harnsauren Natriums, also der Fällung als Harnsäure (wozu es ja im Körper nicht kommt) durch H_2SO_4 nach Glykokollzusatz nicht zu bemerken; das Auftreten des Glykokolls als Säure in nennenswerter Stärke ist eben an alkalische Lösungen geknüpft. Dass gerade das Zusammentreffen von Alkalescenz und Glykokoll die Bedingung abgiebt für das Ausfallen der Urate, scheint auf den ersten Blick widersinnig, indem ja gerade, ganz allgemein gesprochen, Säuren fällend, Alkalien lösend auf die Harnsäure und ihre Salze wirken. Hierbei dürfte vielleicht ein Vergleich der fällenden Eigenschaften von Soda und von doppelt kohlensaurem Natrium am Platze sein. Das doppelt kohlensaure Na steht im Vergleich zu Soda eine Stufe weiter nach der Säure zu, und trotzdem fällt es die harnsauren Salze, wie ein darauf zielender Versuch lehrte, schwächer aus als Soda. Dies liegt in dem geringeren Gehalt der Lösung an H^+Ionen. Doppelt kohlensaures Na verhält sich wie das Salz einer starken Säure und einer starken Base, ist also stark dissociirt in Na^+ und HCO_3^-. Bei der zweiten Stufe der Dissociation analog der von Soda tritt aber die Dissociation des Wassers in Concurrenz, die Spaltung des Antheils HCO_3^- in H^+ und $CO_3^=$ wird durch die gleichnamigen H^+Ionen des Wassers zurückgedrängt (das umgekehrte Verhalten wie oben für die OH^-Ionen des Wassers durch Laugenzusatz gezeigt wurde). Bei Soda wurde das Auftreten der H^+Ionen durch die Na^+Ionen, weil nicht gleichnamig, nicht gehemmt, daher die stärkere Aufspaltung in H^+ (ursprünglich vom Wasser) und $CO_3^=$Ionen, daher die stärker fällende Wirkung. Gleichzeitig ist dies der Beweis, dass wirklich an dieser Stelle die Soda ihre fällende Wirkung äussert. Also auch hier sieht man das alkalische Salz in höherem Maasse fällend wirken als das neutral reagirende. — So unterstützt gerade die alkalische Reaction der Körperflüssigkeiten die fällende Kraft des Glykokolls.[1])

1) Anmerkung während der Correctur: Neuerdings hat Siegfried (Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. XLIV, Heft 1 u. 2, S. 85) nachgewiesen, dass Glykokoll in Gegenwart von Alkalien sich mit Kohlensäure zu einer relativ starken Säure verbindet.

Wie kann man sich nun die von Kionka[1]) festgestellte fällungshemmende Wirkung von Harnstoff erklären? Eine Harnstofflösung reagirt neutral. Trotzdem muss man nach H. Ostwald[2]) annehmen, dass der Harnstoff in wässeriger Lösung OH⁻ Ionen abdissoziirt, also sich nach der Formel löst: $CO\langle {NH_3 OH \atop NH_2}$.

Dafür spricht auch die Fähigkeit des Harnstoffes mit Säuren Salze zu bilden, wie salpetersaurer Harnstoff. Ferner hat Harnstoff die Eigenschaft Essigsäureäthylester zu zerlegen. Bringt man gleiche Mengen Acetessigester das eine Mal mit Wasser unter Zusatz eines Tropfens Lakmustinktur zusammen, das andere Mal mit 10% Harnstofflösung, so färbt sich die Lakmuslösung das zweite Mal sofort roth, während im ersteren Falle längere Zeit verstreicht. Doch wäre diese Zerlegung eines Esters, bei welcher die das Lakmus rothfärbende Säure frei wird, noch kein Beweis für die Basisnatur des Harnstoffs, da sowohl H^+ Ionen, also Säure diese Zersetzung hevorrufen, als auch OH^- Ionen den Ester durch Verseifung zerlegen; daher wurde als Analogie für die gegensätzliche Wirkung gegen H^+ Ionen, die bei der Fällung der harnsauren Salze durch Soda hervortritt, der Einfluss des Harnstoffs auf die Geschwindigkeit der Rohrzuckerinversion durch H_2SO_4 studirt. Ich bebetimmte durch Titration mit Fehling'scher Lösung die Concentration des invertirten Zuckers und berechnete die Geschwindigkeit dieses bei 40° stattfindenden Vorganges zu verschiedenen Zeiten. Um die Geschwindigkeitsconstante zu berechnen, bediente ich mich der Formel $-\frac{dx}{dt} = K\,(c - x)$, worin d x die in einem kurzen Zeittheilchen umgewandelte Menge, d t diese kurze Zeit, c die Anfangsconcentration, c—x die Endconcentration bedeutet, und bestimmte den Werth K durch Integration aus obiger Gleichung $K = \frac{1}{t} \log \frac{c}{c-x}$.[3])

Geschwindigkeit der Inversion einer 7,5 proc. Rohrzuckerlösung durch $\frac{n}{438}$ H_2SO_4 bei 40° C.:

Zeit in Stunden	pCt.	K
15	0,645	0,002601
15	0,649	0,002601
16	0,712	0,0024
15	0,704	0,002660
53	2,08	0,002623
53	2,07	0,00264
76,5	2,631	0,002451
76,5	2,56	0,00241

1) l. c.

2) Journal für prakt. Chemie. Bd. XXX, XXXIII u. XXXV.

3) Ich wandte dabei die Brigg'schen Logarithmen an Stelle der natürlichen an, da beide proportionale Zahlenwerthe liefern.

Zeit in Stunden	pCt.	K
Bei Zusatz von 5 g Harnstoff.		
16	0,427	0,00153
16	0,434	0,00163
53	1,176	0.00139
53	1,190	0,00141
Bei Zusatz von 0,1 g Harnstoff.		
15	0,5882	0,002362
15	0,56	0,002255
53	2,127	0,002716
53	1,923	0,002428
53	1,96	0,00247

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, dass Harnstoff einen deutlich verzögernden Einfluss auf die Rohrzuckerinversion durch $H_2 SO_4$ hat, und zwar sinkt in einer $\frac{n}{2,4}$ Harnstofflösung der Werth für K sehr bedeutend, aber auch für eine $\frac{n}{120,0}$ Harnstofflösung lässt sich eine schwache Verzögerung nachweisen. Man könnte nun an einen Einfluss denken, wie ihn die Neutralsalze bei Zusatz zu einer Säure bei der Rohrzuckerinversion ausüben; näher liegt wohl die Erklärung, dass es sich thatsächlich um eine Salzbildung handelt, die freilich durch die Hydrolyse dieses Salzes einer starken Säure und einer schwachen Base nicht zu einer vollständigen Absättigung, zu einer proportionalen Verminderung des H^+ Ionengehaltes führt, ähnlich wie dies Cohnheim[1]) für Eiweisszusatz zu Salzsäurelösungen nachwies.

Alle diese Verhältnisse gelten für das neutrale harnsaure Salz. Nun wird man einwenden, dass es im Körper — und auf diesen zielen ja in letzter Linie alle diese Versuche hin — nicht zur Bildung des Neutralsalzes kommen kann, da die Alkalescenz der Körperflüssigkeiten dazu nicht ausreicht; will man nun die Einwirkungen des Glykokolls oder des Harnstoffes auf das saure harnsaure Natrium studiren, so wird es zweckmässig sein, die Verhältnisse stets so einzurichten, dass 2 Bedingungen erfüllt bleiben, nämlich, dass die Flüssigkeit bei der Ausfällung nicht sauer ist, und dass das saure harnsaure Salz, nicht die Harnsäure selbst zum Ausfallen kommt. Nur so wird man ein Bild von ähnlichen Vorgängen gewinnen, wie sie sich im Körper abspielen. Daher zog ich nicht die Ausfällung des sauren harnsauren Natriums durch Säuren zum Vergleich heran, sondern behandelte zunächst die Verhältnisse des Neutralsalzes. Und ich prüfte beim sauren harnsauren Na die Beeinflussung seines Ausfallens durch Glykokoll und Harnstoff in Gegenwart von Na Cl, d. h. ich salzte das saure harnsaure Na durch Kochsalzzusatz aus, einmal mit Glykokoll resp. Harnstoff, das andere Mal ohne diesen Zusatz. Dieser Vorgang findet nun in der Weise statt,

1) Zeitschr. f. Biologie. 33, 489 (1896).

dass die gleichnamigen Na^+ Ionen des Kochsalzes, die durch die starke Dissociation dieses Salzes in grosser Zahl auftreten, die schwache Dissociation des sauren harnsauren Natriums in $C_5H_3N_4O_3^-$ und Na^+ zurückdrängen und daher die Zahl seiner Moleküle vermehren; dadurch wird die Löslichkeit dieses Salzes überschritten, und es fällt aus. In welcher Weise ändert sich nun dies Aussalzen durch Zusatz einer Glykokolllösung oder einer Harnstofflösung? Ich setzte einer gemessenen Menge einer 0,075 proc. Lösung von saurem harnsaurem Na einmal eine 10 proc. Harnstofflösung, das andere Mal eine gleiche Menge 10 proc. Glykokolllösung, das dritte Mal dieselbe Menge Wasser zu und salzte diese Lösung durch eine Na Cl-Lösung aus. Der Niederschlag begann in der mit Glykokoll versetzten Probe, dann in der mit Wasser verdünnten, die Harnstofflösung blieb mehrere Tage klar. Im allgemeinen handelte es sich hier um den Einfluss einer schwachen Säure, die ihrerseits fällend wirkte und um den Einfluss einer schwachen Base, die lösend wirkte. Man kann sich die Niederschlagsvermehrung durch Glykokoll nur so vorstellen, dass ausser dem sauren harnsauren Na, welches durch das Kochsalz gefällt wurde, die Harnsäure selbst zum Ausfallen kam. Dieser Vorgang könnte erst dann auf den Körper übertragen werden, wenn freie Harnsäure in den gichtischen Ablagerungen nachgewiesen wäre. Der Einfluss des Glykokolls auf die Aussalzung ist nur zeitlicher Natur, der Endzustand stellt in der Glykokolllösung keine stärkere Trübung dar als in der Probe mit Wasser; dies lässt sich so erklären, dass durch das Ausfallen der freien Harnsäure, welche H^+ Ionen mit sich nimmt, die Lösung alkalisch wird (nur sehr schwach gegen Lakmuspapier); daher tritt nach dem anfänglichen Ausfällen sehr bald ein Stillstand ein, ein Vorgang, der im Körper wohl nicht zu Stande kommt. Im Organismus wird stets gelöstes harnsaures Salz zugeführt und ein Plus von Alkali weggeschafft. Daher kommt es zu obigem „Endzustand“ im Körper wohl nicht, hier macht sich nur die anfänglich fällende Wirkung des Glykokolls bemerkbar. Warum an den Stellen der Harnsäure-Concremente die Concentration des Glykokolls nicht abnimmt, habe ich in der folgenden Arbeit darzulegen versucht. — Der fällungshemmende Einfluss des Harnstoffs muss auf Bildung des Doppelsalzes, freilich in sehr geringer Menge zurückgeführt werden. Und wie hier liegt nichts im Wege auch im Blute bei dessen schwach alkalischen Reaktion eine der Bildung des Neutralsalzes analoge Verbindung der Harnsäure anzunehmen, wenn vielleicht auch eine grosse Menge als saures harnsaures Natrium circulirt. Und dieser geringe Antheil, den dieses „Neutralsalz“ stellt, kann gerade zuerst der Angriffspunkt für das Glykokoll, der Anlass zu einer Niederschlagsbildung sein. Jedenfalls findet der Einfluss des Glykokolls und des Harnstoffs in gleicher Weise auf das Ausfällen des Neutralsalzes wie des sauren harnsauren Salzes statt, wenn man in vitro, wenigstens im Groben, die Verhältnisse des Körpers berücksichtigt.

So sehen wir also, dass die fällungsbegünstigende Wirkung des Glykokolls auf harnsaure Salze auf die H^+ Ionen, die es abdissociirt, zurückzuführen ist, d. h. durch seinen Säurecharakter bedingt ist, der

gerade in alkalischer Lösung (bei Gegenwart von Soda) zur Geltung kommt. Die fällungshemmende Wirkung des Harnstoffs ist durch sein Auftreten als Base hervorgerufen, was eine Analogie in der Verminderung der Geschwindigkeit der Rohrzuckerinversion durch Schwefelsäure findet.

5.

Das Krankheitsbild „Gicht" nach Kionka's Theorie.

Von

Dr. med. **Ernst Frey,**
Assistent am Institut.

Die Arbeiten über Gicht beschäftigen sich mit zwei Fragen, erstens mit den Ursachen der „harnsauren Diathese" und zweitens mit dem „acuten" Gichtanfall, resp. mit den localen Ablagerungen der Harnsäure in die Körpergewebe. Man nahm an, dass eine Ueberschwemmung des Körpers mit Harnsäure der Anlass zu einer Ablagerung werden könne. Aber es zeigte sich, dass dies nicht die alleinige Ursache sein kann; besonders als Klemperer[1]) nachwies, dass das Blut von Gichtkranken im Anfall selbst noch Harnsäure zu lösen im Stande ist, war die Annahme einer Uebersättigung ausgeschlossen. Ferner sprach man eine verminderte Alkalescenz des Blutes und später, als sich herausstellte, dass die Alkalescenz des Blutes nur in geringen Grenzen Schwankungen unterlag, eine verminderte Alkalescenz der in Betracht kommenden Gewebe als Ursache der Uratausfällungen an. Doch wies Pfaundler, wie Trenkner[2]) berichtet, nach, dass zur Zeit als Blut-Serum zugesetzte und gelöst gewesene Harnsäure wieder ausfallen liess, der OH-Jonengehalt, also das Maass für die Alkalescenz, darin keine namhafte Verminderung erlitten hatte. Auf die Thatsache, dass überhaupt einmal im Serum gelöste Harnsäure wieder zum Ausfallen gelangt, werde ich später noch zu sprechen kommen. Jedenfalls ist somit eine Möglichkeit erwiesen, dass Harnsäure auch ohne Alkalescenzverminderung aus Blut auskrystallisirt und zwar in Form des Mononatriumurats. Somit reicht die Annahme, die von vornherein unwahrscheinlich war, nicht zur Erklärung aller Fälle aus, und es ist, weil nicht erwiesen, die hypothetische Abnahme der Alkalescenz als Grund für das Niederschlagen der Harnsäure fast allgemein verlassen. Dass es sich bei der Gicht im allge-

1) Klemperer: Lösung und Zerstörung der Harnsäure im Blut Gesunder und Gichtkranker. Therapie der Gegenwart. August 1901.

2) H. Trenkner: Ueber das Harnsäurelösungsvermögen von Blutserum. Centralblatt für innere Medicin. 1904. No. 45.

meinen um andere Verhältnisse handelt, hat Kionka[1]) in den vorhergehenden Arbeiten gezeigt. Somit fallen auch alle diese Annahmen für die Localisation oder den acuten Anfall, die eine derartige allgemeine Aenderung als Grund supponiren. Kionka nimmt als Ursache der Gicht eine Erkrankung der Nieren und namentlich der Leber an, infolge deren einerseits die Harnsäure durch die Nieren zurückgehalten, andererseits in der Leber die Bildung des Glykokoll zersetzenden „Fermentes" gelitten habe, sodass die Umsetzung des Glykokolls zu Harnstoff ausbleibt, und da Harnstoff für Harnsäure lösungsbefördernd wirkt, Glykokoll Harnsäure fällend, so sind die Bedingungen für ein solches Ausfallen gegeben. Es gehören also zum Zustandekommen eines Gichtanfalles die beiden Stoffe Glykokoll und Harnsäure.

Woher kommt aber die typische Localisation? Man nahm schon immer Traumen als Gelegenheitsursache des Gichtanfalles an. Wenn ein Trauma einen Gelenkknorpel traf, so sollte es bei einem gichtischen Menschen zu Harnsäureablagerungen kommen. Es fragt sich nun, welches sind die Gründe für die typische Localisation. Man nahm eine chemische Affinität [v. Noorden[2])] der geschädigten Gewebe zur Harnsäure oder einen „Gichtstoff" [Klemperer[3])] an, der die Harnsäure an sich risse. Oder die Nekrose selbst sollte der primäre Vorgang sein [Ebstein[4])], die Ablagerungen der Urate das Secundäre. Wir werden sehen, dass diese Auffassungen unserer Ansicht sehr nahe stehen. Abgesehen von der Frage nach dem Zustandekommen des Harnsäureherdes, fiel das plötzliche Auftreten der Ablagerungen auf, sodass Pfeiffer[5]) von einem „Impfkrystall" sprach, der das weitere Ausfallen des Natriumurats herbeiführe. Aber es handelt sich eben nicht um übersättigte Lösungen, aus denen ein Impfcrystall das Ausfallen anregen könnte. Denn Klemperer wies, wie schon erwähnt, die Fähigkeit des Gichtikerblutes, Harnsäure zu lösen, nach. Abgesehen von dieser Annahme, hat das plötzliche Ausfallen so grosser Mengen harnsaurer Salze, das Missverhältniss zwischen der Grösse der localen Ansammlung und dem Procentgehalt des Blutes, die Aufmerksamkeit der Autoren merkwürdig wenig auf sich gelenkt.

Im allgemeinen sind die Verhältnisse der Harnsäurezerstörung, der Harnsäureausscheidung, kurz der Beziehungen zum Stoffwechsel in der Norm und in der Gicht häufiger der Gegenstand von Arbeiten geworden, als die Frage nach der Localisation. Wenn wir nun von dem Gesichtspunkt Kionkas, dass das Glykokoll, welches der Gichtiker nicht mehr

1) Kionka, Beiträge zur Kenntniss der Gicht. 3. Glykokoll und Harnstoff in ihren Beziehungen zur Harnsäure. — Eine Theorie der Gicht. Diese Zeitschrift, dieses Heft.

2) v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1893.

3) Klemperer, Zur Pathologie und Therapie der Gicht. Deutsche medicinische Wochenschrift 21. No. 40, 655. 1895.

4) Wilhelm Ebstein, Ueber den gichtischen Process. Verhandlungen des I. Congresses f. innere Medicin. 79. 1882.

5) E. Pfeiffer, Natur und Behandlung der Gicht. 2. Referat, Verhandlungen des 8. Congresses f. innere Medicin. 166. 1889.

abzubauen im Stande ist, die Harnsäure zum Ausfallen bringen kann, den Gichtanfall betrachten, so müssten, wenn diese Theorie unsere Einsicht erweitern soll, auch einige Punkte Klärung finden, welche die Symptome der Gicht ausmachen. Die auffallendsten Krankheitserscheinungen, aus denen man die Diagnose stellt, sind aber folgende:

1. Die typische Localisation.
2. Das Weiterwachsen des Herdes, einmal das plötzliche Anwachsen der Ausscheidung im acuten Gichtanfall, anderenfalls das allmähliche Entstehen der Tophi.
3. Der Zusammenhang mit dem Allgemeinzustande.

I. Die typische Localisation.

Da die Gelenke den Sitz der Erkrankung bilden, so sprach man diese Stellen ihrer exponirten Lage wegen als besonderen Schädlichkeiten ausgesetzt an, die unter den Bedingungen einer Allgemeinerkrankung den Locus minoris resistentiae darstellen. Entweder könnte diese Schädlichkeit nun in einer Ueberanstrengung bestehen, oder in schlechter Ernährung, mangelhafter Blutzufuhr, Erfrierungen und anderem mehr. Ausserdem ist der Ohrknorpel ein Lieblingssitz der Uratablagerungen, und auch hier kommen einige der obigen Schädigungen in Betracht. Dass aber andere Körperstellen, die doch ebenso häufig der Angriffspunkt von Traumen werden, nicht gichtisch erkranken, ist unaufgeklärt. Die Beobachtung, dass gerade geschädigte Gelenke erkranken, besteht aber zweifellos zu recht.

Der Lieblingssitz der gichtischen Erkrankung ist das Grosszehgelenk, und dies ist in der That ein Gelenk, welches bei einer grossen Zahl von Menschen in einem mehr oder minder krankhaften Zustand sich befindet. Wohl hauptsächlich daran schuld ist die vorn spitz zulaufende Stiefelform, welche dieses Gelenk deformirt und so chronische Veränderungen im Knorpel setzt, der vielleicht hin und wieder eine akute Steigerung des Entzündungsprocesses erfährt. Hierbei kamen wohl die Verhältnisse der Blutversorgung, der Blutdurchströmung, Ueberanstrengung und damit eintretende Hyperämie, Stauung und anderes in Frage.

Es bleiben also wohl zwei Thatsachen als ausschlaggebend: Es handelt sich um Knorpelgewebe und auf der anderen Seite um Knorpelgewebe, das gewissen Schädlichkeiten mehr ausgesetzt ist als anderes. Der erste Punkt findet vielleicht die naheliegendste Erklärung in einer chemischen Affinität oder vielmehr in Bedingungen chemischer Art, die das Ausfallen der Harnsäure gerade dort veranlassen; der zweite Punkt führt ebenso zu einem Erklärungsversuch chemischer Art.

Das Glykokoll ist ein Zersetzungsproduct des Knorpels ausserhalb des Körpers, es ist daher wohl denkbar, dass auch im Organismus der Knorpel in Glykokoll zerfällt. Der normale Abbau des Knorpels ist vielleicht die Quelle des während des Hungerns im Körper gebildeten Glykokolls, wie der Harnstoff das normale Abbauproduct des Zelleiweisses im Hungerzustande, wie die Harnsäure der Schutt der Nucleine. Die grosse Constanz des „Glykokollvorraths", d. h. des jeweilig entstehenden Glykokolls,

welche Wiener[1]) nachwies, spricht vielleicht wegen dieses wenig Wandlungen des Stoffwechsels ausgesetzten Gewebes (z. B. Abnahme beim Hungern) für diese Quelle. Anders dagegen bei pathologischen Vorgängen. Findet bei einem krankhaften Process ein vermehrtes Zugrundegehen von Knorpelsubstanz statt, so muss auch das vorhandene Glykokoll anwachsen. Und man kann sich sehr wohl denken, dass gerade an dem Orte der Entstehung das Gewebe mehr von dem Zerfallsproduct enthält, als anderswo. Und gerade an der „Stelle des Knorpels, die entfernt von dem Ansatz der blutgefässführenden Synovialmembran[2]) liegt“, findet das erste Auskrystallisiren statt, wo also das entstehende Glykokoll nicht fortgeschwemmt wird. Das spätere Uebergreifen auf die Umgebung soll weiter unten besprochen werden. Unter diesen Bedingungen wäre bei Anwesenheit von Harnsäure die Möglichkeit des Ausfallens gerade an dieser Stelle gegeben. Beim Zusammentreffen also von einem Trauma und von Harnsäurereichthum des Blutes könnte es so zu einem Ausfallen von Harnsäure im Knorpel kommen. Warum dies in so reichem Maasse geschieht, dass ein „akuter Gichtanfall“ zu Stande kommt, oder warum die einmal ausgefallenen Urate im Tophus noch mehr Harnsäure an sich reissen, will ich im folgenden Abschnitt zu erklären versuchen.

Auf Anregung von Herrn Professor Kionka untersuchte ich nun einerseits normalen Knorpel, andererseits Knorpel, welchen ich einem Trauma aussetzte, auf Glykokoll. Ich entnahm den Knorpel und setzte ihn mit Wasser 24 Stunden in der Kälte an, darauf entfernte ich etwa gelösten Leim durch Fällung mit $HgCl_2$ in Gegenwart von Salzsäure und Kochsalz, um ein nachträgliches Zersetzen des Leims zu Glykokoll (etwa durch das Ansäuern der Flüssigkeit) zu verhindern. Darauf bestimmte ich das Glykokoll nach der Methode von Fischer und Bergell, die unten genauer beschrieben ist. Ich verwandte dabei den Knorpel am Processus ensiformis des Kaninchens nebst dem knorpeligen Theile des Rippenbogens. Um an diesem Knorpel ein Trauma zu setzen, quetschte ich denselben in tiefster Urethannarkose mit einer Klemme und tödtete das Thier 24 Stunden darauf. Man sah kleine rothe Herde in der Knorpelsubstanz liegen, offenbar Läsionen, die zu Blutaustritt geführt hatten. Zum Schluss der Glykokollbestimmung erhielt ich bei der Krystallisation aus heissem 15procentigen Alkohol eine deutliche Trübung, welche aus Krystallen bestand, die feine Nadeln darstellten und sich büschelförmig anordneten. Dies ist die Form des β-Naphtalinsulfo-Glykokolls. Auf $BaCl_2$-Zusatz erhielt ich ein starkes Sediment, es handelte sich also um Glykokoll, da die Ba-Salze der anderen Aminosäuren in der β-Naphtalinsulfo-Verbindung in Wasser löslich sind. Ebenso behandelter normaler Knorpel gab bei mehrfachen Controlluntersuchungen keinen Niederschlag, auch auf Ba-Zusatz keine Trübung, also war das Auftreten von Glykokoll im Knorpel in messbarer Weise durch das Trauma hervorgerufen.

---

1) Wiener, Ueber den Glykokollvorrath des thierischen Organismus. Prager med. Wochenschrift. Jahrgang XXVI. No. 50—57.

2) Minkowski, Die Gicht. Wien 1902. S. 214.

II. Das Massenhafte der Uratanhäufung.

Das zweite auffallende Symptom der Gicht ist das Weiterwachsen des gebildeten Herdes, einmal langsam, sodass die ohne entzündliche Erscheinungen verlaufenden Tophi sich bilden, das andere Mal die mit rapider Heftigkeit entstehende Auskrystallisation beim acuten Anfall. Es hat bei letzterem das Auftreten der Uratniederschläge in der That etwas von dem Vorgange, der nach Einbringen eines Impfkrystalls in eine übersättigte Lösung stattfindet, wenn es auch nur ein Bild sein kann, da es sich eben nicht um übersättigte Lösungen handelt. Man muss also nach anderen Erklärungen für diese Erscheinung suchen, und diese scheint mir in folgender Ueberlegung gegeben: Die Harnsäure kann vom Blute theilweise zerstört werden, wie Klemperer[1]) nachwies. Und zwar hat das Blut des Gichtikers diese Fähigkeit nicht eingebüsst, sondern besitzt sie in gleichem Maasse wie in der Norm. Ein Zersetzungsproduct, zu welchem Harnsäure im Körper zum Theil umgesetzt wird, ist nun aber nach dem Ergebniss der Arbeit von Wiener[2]) das Glykokoll. Kommt also Gichtikerblut, welches Harnsäure gelöst mit sich führt und ausserdem die Eigenschaft hat, Harnsäure zu Glykokoll umzusetzen, an einen Uratherd heran, so ist an dieser Stelle nicht nur ein besonderer Harnsäurereichthum gegeben, einmal wegen der gelösten Harnsäure des Blutes, andererseits wegen der ausgefallenen Urate, sondern auch das Zersetzungsproduct der Harnsäure, das Glykokoll, ist in bedeutender Concentration vorhanden. Diese wird noch vermehrt durch ein weiteres Zugrundegehen des Knorpels in Folge der Uratablagerungen. Nun hat Kionka gezeigt, dass das Glykokoll die Harnsäure zum Ausfallen bringen kann: es sind also hier die Bedingungen für ein weiteres Ausfallen gegeben. Dass dieses Ausfallen wirklich weiter fortschreitet, und dass bei diesem Process nicht die Harnsäurezerstörung über die Fällung überwiegt, findet seine Erklärung darin, dass einerseits bei dem Ausfällen der Harnsäure das Glykokoll nicht verbraucht wird, sondern in Lösung bleibt und weitere Harnsäuremengen ausfüllen kann, andererseits darin, dass die Harnsäurezerstörung durch das Blut nur theilweise stattfindet, und daher stets noch gelöste Harnsäure übrig bleibt, welche zum Ausfallen kommen kann. Es genügt also diese theilweise Zerstörung der Harnsäure zu Glykokoll, um in Gemeinschaft mit dem Glykokoll des zerstörten Knorpels neue Harnsäuremengen zur Festlegung zu bringen. Daher denn das massenhafte Anwachsen des ersten Krystalles, das die heftigsten Entzündungserscheinungen hervorbringt und so zum acuten Gichtanfall führt — oder das langsame, aber stete Grösserwerden des Tophus. Die Bedingungen, unter denen es einmal zum acuten Anfall, das andere Mal zum Tophus kommt, liegt in der Schnelligkeit des Umsatzes der Harnsäure zu Glykokoll und in der wechselnden Menge der

1) Klemperer, l. c.

2) Wiener, Ueber die Zersetzung und Bildung der Harnsäure im Thierkörper. Archiv f. exp. Path. u. Pharmakol. XLII. Band.

vorhandenen Harnsäure. Hierbei spielt wohl die Blutversorgung eine Hauptrolle, welche an den betreffenden Localisationsstellen verschieden ist. Es findet so wohl die Beobachtung ihre Erklärung, dass im Ohrknorpel, dem Hauptsitz der Tophi, die Uratablagerungen nur langsam wachsen, wegen der gleichmässigen Blutdurchströmung, die nicht solchen Schwankungen unterliegt, wie das Zehengelenk, einer Stelle, an welcher Stauungen im Blutstrom häufig sind, bedingt durch Veränderungen der Blutvertheilung in Folge von Anstrengung, Laufen oder auch von anderen Einflüssen, wie es z. B. die Verdauung mit ihrer Hyperämie der Bauchorgane ist. Eine reichliche Blutdurchströmung wird die Umsetzung der Harnsäure steigern, also auch die Menge des Umsetzungsproductes Glykokoll vermehren und so den Vorgang der Ablagerung schneller in Gang bringen. Denkbar wäre auch, dass eine einmal eingetretene „Entzündung“, also eine Hyperämie, den Process in bösem Sinne beschleunigt, eine Möglichkeit, welche Bedenken gegen die Wärmeapplication beim acuten Anfall aufkommen lässt. Andererseits würde man durch chirurgische Beseitigung eines Gichtherdes vielleicht die Quelle neuer Ablagerungen wegschaffen, wie dies Riedel[1]) empfiehlt, welcher nach Excision der erkrankten Gelenkkapsel bei auf dieses Gelenk localisirter Gicht, keine neuen Anfälle auftreten sah.

Dass übrigens ein derartiges Anwachsen der Schädlichkeiten für die Lösung der Harnsäure besteht, beweist die Arbeit von Trenkner[2]), welcher constatirte, dass Serum, welches eine gewisse Menge Harnsäure gelöst enthielt, diese Lösungsfähigkeit einbüsste, so dass die Harnsäure nach einigen Stunden als Mononatriumurat zum Ausfallen kam, ein Vorgang, welchen ich auf die Anwesenheit von Glykokoll beziehen möchte, das das Serum aus der zugesetzten Harnsäure entwickelte. Damit finden auch zwei Thatsachen, welche der Autor erwähnt, ihre Erklärung, dass nämlich das Serum bei höherer Temperatur diese schlechteren Löslichkeitsbedingungen schneller zeigte, dass also die Zersetzung der Harnsäure zu Glykokoll mit steigender Temperatur schneller vor sich ging, als auch die Beobachtung, dass der Vorgang sich immer weiter fortsetzte, so dass nach dem Filtriren das Filtrat sich wieder trübte. Das Blut zersetzte immer mehr der Anfangs gelösten Harnsäure zu Glykokoll, und dieses brachte die noch gelöst gebliebene Harnsäure zum Ausfallen, also ein Vorgang, wie man ihn in Parallele zu der Anreicherung des Knorpels mit Harnsäure setzen kann.

Es galt nun, den Beweis zu erbringen, dass die Harnsäure thatsächlich im Organismus zu Glykokoll zerstört werden kann; denn der Befund Klemperer's, dass Harnsäure durch zugesetztes Blut zerstört wird, ist nicht unbestritten geblieben. Wiener[3]) betont demgegenüber, dass Klemperer gerade bei den kleinsten Blutmengen die grössten

1) Riedel, Die Entfernung der Urate und der Gelenkkapsel aus dem an Podagra erkrankten Grosszehgelenk. Deutsche med. Wochenschrift 1904. No. 35. 1265.

2) Trenkner, l. c.

3) H. Wiener, Die Harnsäure in ihrer Bedeutung für die Pathologie. Ergebnisse der Physiologie. II. Jahrgang. 1902.

Harnsäureverluste fand und macht andere Momente dafür verantwortlich. Diese auffallende Tatsache, dass nämlich die kleinsten zugesetzten Blutmengen die grösste Harnsäurezersetzung aufweisen, ist wohl so zu erklären, dass das reichlich entstehende Glykokoll bei den Proben mit viel Blut die gelösten Urate zum Ausfallen brachte und so vor der Zersetzung schützte. Wenn wenig Blut zugesetzt wurde, blieb alles in Lösung und die Zersetzung ging weiter. Es entspricht dieser Vorgang dem Befunde Trenkner's, den ich soeben erwähnte, nämlich der Beobachtung, dass einmal vom Blut gelöste Harnsäure wieder ausfiel. — Dann ist aber auch der zweite Stützpunkt meiner Annahme vielfach angegriffen worden, nämlich, dass der Weg der Harnsäurezerstörung im Körper über das Glykokoll geht, wie Wiener [1]) meint.

Ich versuchte daher, in einem Blut-Harnsäuregemisch nach 24 Stunden Glykokoll nachzuweisen und verfuhr dabei wie Klemperer bei Prüfung der „urolytischen" Eigenschaft des Blutes. Zu je 100 ccm Wasser oder Uratlösung wurde eine Quantität Blut (Kaninchen) direct aus der Ader zugelassen, die mit Chloroform versetzte Mischung 24 Stunden in den Brutschrank bei 39,0° gestellt und darauf das Glykokoll nach der von Ignatowski modificirten Methode von Fischer und Bergell bestimmt. Die Mischung wurde enteiweisst, mit Plumbum aceticum gefällt, der Ueberschuss des Bleies mit Schwefelwasserstoff entfernt, filtrirt, darauf mit Aether geschüttelt, der Aether weggegossen. Darauf die wässerige

Resultat.

Blut ccm	Blut zugesetzt zu	Nach 24 Stunden im Brutschrank: Glykokoll-bestimmung	Nach 24 Stunden im Brutschrank: Ba-Zusatz	also:	
0	100 ccm 0,057 proc. saur. harnsaur. Natron	Kein Niederschlag	Kein Niederschlag	Kein Glykokoll	Controlle.
8,5	100 H_2O	Kein Niederschlag	Kein Niederschlag	Kein Glykokoll	Controlle.
15,0	0,05 Glykokoll : 100 H_2O	Trübung, feine Nadeln, büschelförmig	Starker Niederschlag	Glykokoll	Controlle.
22,0	100 ccm 0,057 proc. saur. harnsaur. Natron	Trübung, feine Nadeln, büschelförmig	Starker Niederschlag	Glykokoll	
13,0	100 ccm 0,057 proc. saur. harnsaur. Natron	Trübung, feine Nadeln, büschelförmig	Starker Niederschlag	Glykokoll	
16,0	100 ccm 0,057 proc. saur. harnsaur. Natron	Trübung, feine Nadeln, büschelförmig	Starker Niederschlag	Glykokoll	
42,0	100 ccm 0,057 proc. saur. harnsaur. Natron	Trübung, feine Nadeln, büschelförmig	Starker Niederschlag	Glykokoll	

1) H. Wiener, Ueber die Zersetzung und Bildung der Harnsäure im Thierkörper. Arch. f. exp. Pathologie und Pharmakologie. XLII. Bd.

Lösung mit KOH alkalisch gemacht, mit 10 proc. ätherischer Lösung von βNaphtalinsulfochlorid versetzt, geschüttelt, darauf die wässerige Schicht filtrirt und mit HCl übersättigt, der entstehende Niederschlag in Aether durch Ausschütteln gelöst, der Rückstand der Aetherlösung mit 15 proc. heissem Alkohol aufgenommen und filtrirt. Es scheidet sich, wenn vorhanden, eine Verbindung von Glykokoll (oder anderer Aminosäuren) mit βNaphtalinsulfochlorid (βNaphtalinsulfoglykokoll) krystallinisch aus. Die Form der Krystalle ist wohl charakterisirt.

Ich erhielt hierbei stets eine reichliche Trübung, doch schieden sich auch nach mehrfachem Umkrystallisiren keine makroskopisch sichtbaren Krystalle aus, selbst in der mit Glykokoll versetzten Lösung (Controlle) nicht. Es ist dies ja ein häufiges Vorkommniss bei dieser Bestimmung. Im mikroskopischen Präparat jedoch waren die schönen charakteristischen Nadeln zu sehen.

Auf Grund dieser Versuche kann ich

1. den Befund Klemperer's von der harnsäurezersetzenden Eigenschaft des Blutes bestätigen;
2. ebenso die Ergebnisse Wiener's, dass diese Zerstörung im Organismus, hier im Blute, über das Glykokoll geht.
3. Ausserdem erhält meine Auffassung des Vorganges beim Ausfallen der harnsauren Salze im Körper eine experimentelle Stütze.

Nach Abschluss dieser Untersuchungen erschien eine Arbeit von Klemperer[1]), in welcher der Befund von Oxalsäure in mit Uratlösung versetztem Blut (wohl des Gichtikers) erwähnt ist. Nun könnte ja die Zerstörung der Harnsäure zu Harnstoff durch Blut auch ausser über das Glykokoll über die Oxalsäure gehen. Es käme aber auch die Nahrung, die beim Gichtiker gern eine gemüsereiche ist, als Quelle für die Oxalsäure in Betracht. Da eine Controllbestimmung des Oxalsäuregehaltes des Blutes ohne Uratzusatz nicht erwähnt ist, könnte auch die Oxalsäure ein constanter Befund des Blutes sein, besonders, da ja im Harn stets geringe Mengen von Oxalaten anzutreffen sind. Ich untersuchte deswegen das Blut des Pflanzenfressers (Kaninchen) auf Oxalsäure und verfuhr dabei folgendermaassen:

40 ccm Blut aus der Arteria carotis wurden mit $CaCl_2$ in Gegenwart von Ammoniak gefällt, filtrirt, der Filter-Rückstand mit Salzsäure extrahirt, filtrirt, das Filtrat mit Aether + etwas Alkohol mehrere Male ausgeschüttelt, dem Aether etwas Wasser zugegeben und diese Mischung bis zum Verdunsten des Aethers erhitzt; der wässerige Rückstand mit $CaCl_2$ und Ammoniak gefällt. Es entsteht eine Trübung, welche sich in Salzsäure und Salpetersäure löst, dagegen unlöslich in Essigsäure ist. Unter dem Mikroskop sieht man in grosser Menge Krystalle von der typischen Briefcouvertform. Danach enthält das Blut vom Kaninchen Oxalsäure. Vielleicht tritt Oxalsäure bei ähnlicher Nahrung auch im Gichtikerblut oder im Blut eines normalen Menschen auf. Sollte sich ausserdem im Blut, welches mit Uraten versetzt wurde und welches im Brutschrank einen

1) G. Klemperer, Ueber die extravasculäre Zerstörung von Harnsäure durch Blut. Centralbl. f. innere Medizin. 1904. No. 52. p. 1289.

Tag stehen gelassen wurde, eine Vermehrung der Oxalsäure nachweisen lassen, so müsste man eine theilweise Zerstörung der Harnsäure zu Oxalsäure annehmen, ebenso wie eine theilweise Zerstörung zu Glykokoll nach den obigen Befunden stattfindet.[1])

III. Zusammenhang mit dem Allgemeinzustand.

Hier möchte ich nur noch einen Punkt anfügen, welcher nicht den Abbau, sondern die Quelle des Glykokolls betrifft.

Dass der Harnsäurestoffwechsel eine Beziehung zur Gicht hat, wird allgemein angenommen. Ebenso ist die Thatsache sichergestellt, dass die Ausscheidung der Harnsäure im Gichtanfall gegen die anfallsfreie Zeit im Allgemeinen vermehrt ist [His[2]) und Magnus-Levy[3])]; dass also ein gewisser Reichthum des Organismus an Harnsäure zu dieser Zeit besteht. Hand in Hand mit dieser Vermehrung der Harnsäureausscheidung geht nun aber, wie Ignatowski[4]) in einer Arbeit aus der II. Münchener Klinik (Prof. Fr. Müller) gezeigt hat, ein Anwachsen der Glykokollausscheidung. Somit sind die beiden Factoren, die Kionka für das Ausfallen der Harnsäure verantwortlich macht, gegeben: Reichthum an Harnsäure und Glykokoll. Dass auch bei anderen Krankheiten, wo wir eine vermehrte Harnsäureausscheidung annehmen müssen, z. B. bei Pneumonie während der Krise und bei Leukämie, Aminosäuren im Harn auftreten, spricht wieder für einen theilweisen Zerfall der Harnsäure zu Glykokoll im Körper, wie ich für das Blut nachweisen konnte[5]). Es ist also, wo Harnsäurevermehrung auftritt, auch Glykokoll vorhanden; daher findet man beim Gichtiker diesen für ihn schädlichen Stoff; dass Glykokoll in der Norm nicht auftritt, wo doch auch Harnsäure, wenigstens im Harn, also in Spuren wohl auch im Blute, vorhanden ist, liegt an der normalen Fähigkeit der Leber, das Glykokoll zu zerstören. Vielleicht findet dies auch in anderen Organen statt; daher fand Wiener nur eine ungefähr der Hälfte der zerstörten Harnsäure entsprechende Menge Glykokoll wieder, und ich erhielt nur einen geringen Niederschlag von β Naphtalinsulfoglykokoll im Blut, dem ich harnsaures Na zusetzte. Bei der Gicht dagegen sehen wir so reichlich Glykokoll auftreten, weil das Blut des Gichtikers, wie Klemperer[6]) zeigte, die Harnsäure in

1) Anm. während der Correctur. Nach Eppinger (Beiträge zur chem. Physiologie und Pathologie. VI. Bd. 9.—10. Heft. S. 492) entsteht bei der Zerstörung von Glykokoll Oxalsäure, sodass beide Ansichten zu Recht beständen.

2) W. His d. J., Untersuchungen an Gichtkranken. Wiener medicin. Blätter. No. 19. 291. 1896.

3) Magnus-Levy, Adolf, Ueber Gicht, klinische Beobachtungen, chemische Bluntuntersuchungen und Stoffwechselversuche. Zeitschr. f. klin. Medicin. 36. 353. 1899.

4) Ignatowski, Alexander, Ueber das Vorkommen von Aminosäuren im Harn, vorzugsweise bei Gicht. Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie. 1904. Bd. XLII. Heft 4. 371.

5) Die Combination von Pneumonie mit Gicht („visceraler Gicht“) hält Minkowski (Die Gicht. 1902. S. 129) für zufällig, „wenn man nicht die Pneumonie als Gelegenheitsursache für die Entstehung des Gichtanfalles auffassen will“, eine Ansicht, welche unsere Auffassung bestätigen würde.

6) Klemperer, l. c.

normaler Menge zu zerstören vermag. Aber gerade diese Eigenschaft des Gichtikerblutes, das schädliche Glykokoll aus der Harnsäure zu bilden, verschlechtert die Lösungsbedingungen für die noch unzersetzt gebliebene Harnsäure. So sehen wir, dass, wie oben bei Besprechung des Anwachsens der Uratablagerungen gezeigt wurde, die Bedingungen für das Ausfallen der Harnsäure trotz der guten Ausscheidungsverhältnisse des Glykokolls, immer günstigere werden, wenn dem Körper die Fähigkeit mangelt, das immer neu sich bildende Glykokoll zu zerstören, über welche er in der Norm verfügt. Während also beim Normalen eine Ueberschwemmung des Körpers mit Harnsäure durch gesteigerte Ausfuhr und theilweise Zerstörung zu Glykokoll und weiter zu Harnstoff ausgeglichen wird, ist dies beim Gichtiker nicht der Fall; hier tritt neben der Harnsäure zwar auch ihr Zersetzungsproduct Glykokoll auf, aber bei dieser Stufe der Umsetzung bleibt der Process stehen, so dass Glykokoll in schädlicher Menge entsteht. Dass eine Vermehrung der Harnsäure im Gichtikerblut der Norm gegenüber vorhanden ist, kann als erwiesen gelten; worauf dies beruht, ob, was wohl das Wahrscheinlichste ist, die Niere die Harnsäure zurückhält, bleibe dahingestellt.

Von dieser Thatsache ausgehend, lassen sich die Symptome der Gicht in einfacher Weise ableiten, wie ich im Vorhergehenden darzustellen versuchte.

Jedenfalls gehen die Verhältnisse des Körperhaushaltes parallel mit denen am Orte der Gichtablagerungen, so dass ein verbindender Gedanke zwischen Allgemeinerkrankung und localem Krankheitsherd gegeben ist.

6.

Die quantitative Zusammensetzung der Galle unter dem Einfluss der gallentreibenden Gichtmittel.

Von

Dr. med. **Ernst Frey,**
Assistent am Institut.

Es ist eine ganze Anzahl von Stoffen bekannt, welche gallentreibend wirken, das heisst eine Vermehrung des Gallenflusses hervorrufen. Schon unter normalen Bedingungen zeigt die Gallensecretion erhebliche Schwankungen. Brand[1]) hat diese Verhältnisse eingehend erörtert. Er spricht von einem Maximum in den Vormittagstunden und einem zweiten am Abend. Auch bei unserem Hunde konnten wir ein derartiges Verhalten constatiren. Es handelte sich bei meinen Versuchen um einen Hund mit completer Gallenfistel, dessen Gallenfluss in der Weise beobachtet wurde,

1) J. Brand, Beitrag zur Kenntniss der menschlichen Galle. Archiv für die gesammte Physiol. 1902. Bd. 90. S. 491.

dass er während der Untersuchung, die sich stets auf einen Zeitraum von 10 Stunden erstreckte, in einer Hängematte ruhte; die Galle wurde durch eine eingesetzte Canüle in einem Messcylinder aufgefangen. Da die Gallensecretion mit der Menge und Zusammensetzung des Futters schwankte, so erhielt er am Tage vorher das gleiche Futter bei allen Versuchen, insbesondere die gleiche Menge Fleisch (250 g). Am Versuchstage selbst wurde erst nach Beendigung der Beobachtung Futter gereicht. Dies liess sich leicht aus dem Grunde durchführen, da der Hund jede Nahrung, selbst Wasser während des Hängens verweigerte. Trotzdem fühlte er sich dabei ganz wohl, schlief die grösste Zeit des Tages oder sah zum Fenster hinaus dem Treiben der Strasse zu. Bei Durchführung der Versuche wurde stets darauf geachtet, dass die Beobachtung zu derselben Zeit des Tages begann und aufhörte. Die zu prüfenden Mittel erhielt er subcutan, um jede mechanische Beeinflussung des Verdauungstractus, wie überhaupt der Unterleibsorgane auszuschliessen. Harn und Koth hat er, trotzdem er daran in keiner Weise behindert war, während seines Aufenthalts in der Hängematte nie gelassen. Von einer normalen Gallenabsonderung müssen wir bei diesen Versuchen natürlich absehen, da sie nicht unter den gewöhnlichen Verhältnissen ausgeführt wurden; insbesondere erhielt der Hund eben, wie gesagt, keine Nahrung während der Beobachtungszeit, ausserdem fand wegen der completen Gallenfistel vom Darm aus keine Resorption von Gallenbestandtheilen statt, ein Moment, welches nach den Arbeiten Stadelmann's [vergl. Mandelstamm[1])] für die normale Menge und Zusammensetzung sehr ins Gewicht fällt. Trotzdem wird man so ein ziemlich genaues Bild von der Beeinflussung der Gallensecretion durch unsere Mittel gewinnen, da eine Anzahl anderer Momente für die Wirkung bei unserer Versuchsanordnung in Wegfall kommt. Um zufällige Schwankungen bei der Beurtheilung der gallentreibenden Mittel auszuschliessen, wurden häufig „Normalversuche“ eingeschaltet, um die jeweilige Gallenmenge festzustellen. Denn die Gallensecretion erwies sich schwankend, und zwar hauptsächlich abhängig vom Ernährungszustande des Hundes, resp. von seinem Appetit. Die Prüfung der Beeinflussung der Gallenmenge durch die beigebrachten Mittel hat Kionka beschrieben, ich füge hier nur einige Notizen über die quantitative Zusammensetzung der Galle hinzu. Es hat sich, wie die Zusammenstellung von Brand lehrt, in physiologischen Grenzen die Zusammensetzung der Galle als ziemlich constant erwiesen. Insbesondere hat sie einen Gefrierpunkt, welcher nicht allzu weit von dem des Blutes liegt, also ungefähr dieselbe moleculare Concentration. Die anorganischen Salze, insbesondere Kochsalz, dienen als „Compensationselement“ [Winkler[2])], d. h. sie ergänzen die moleculare Concentration zu der des Blutes, insoweit sie nicht durch die specifischen Gallenbestandtheile dargestellt wird. Es kam mir nun insbesondere darauf an, festzustellen, ob die genannten Mittel eine Vermehrung der specifischen Gallenbestand-

1) Emil Mandelstamm, Ueber den Einfluss einiger Arzneimittel auf Secretion und Zusammensetzung der Galle. Dorpater Diss. 1890.

2) Winter, Arch. de physiol., 1896, cit. nach Brand, l. c.

theile der Gallensecretion hervorrufen oder ob die Galle nur an Menge zunimmt ohne Zunahme der specifischen Gallenbestandtheile. Dann würde wohl diese vermehrte Gallenmenge durch anorganische Salze, insbesondere Kochsalz blutisotonisch gemacht. Schon durch die Arbeit von Mandelstamm war festgestellt worden, dass eine Anzahl Mittel gallentreibend durch Verwässerung der Galle wirkten, darunter auch die Salicylsäure, die ich ebenfalls untersuchte. Dabei wird durch diese Untersuchungen nicht entschieden werden können, ob es sich um einen „Reiz“ auf die Leberzellen handelt. Es könnte vielleicht trotz des Reizes nur zu einer Wasservermehrung kommen, d. h. es könnte die Thätigkeit der Leberzelle durch ein Mittel z. B. in Bezug auf Synthesen etc. vermehrt sein, ohne dass es zu einem Anwachsen der specifischen Gallenbestandtheile kommt. Näher liegt es jedenfalls anzunehmen, dass bei Vermehrung des Gallenflusses ein Mittel auf andere Weise als durch Reizung der Leberzellen wirkt, wenn diese vermehrte Gallenmenge nicht gleichzeitig auch vermehrte specifische Gallenbestandtheile mit sich führt, wenn also die Concentration dieser Stoffe gesunken ist, wenn etwa, wie sich zeigte die Menge der Gallensäuren pro Tag dieselbe geblieben ist.

Es wurden nun in der ausgeschiedenen Galle von den specifischen Gallenbestandtheilen die Gallensäuren quantitativ bestimmt und gleichzeitig der Kochsalzgehalt ermittelt, da dieser wohl ein ungefähres Maass für die „Compensationselemente“ darstellt. Wenigstens geht das aus der Zusammenstellung von Brand hervor: wo wenig Gallensäure, da viel NaCl. Es spielen freilich noch andere Stoffe eine gewichtige Rolle, insbesondere ist hier der Mucingehalt und der Gallenfarbstoffgehalt zu nennen. Dies erklärt, um es gleich vorwegzunehmen, die Inconstanz meiner NaCl-Befunde. — Die Gallensäuren wurden nun in der Weise ermittelt, dass ich 10 ccm Galle bis zur Trockne auf dem Wasserbade eindampfte, den Rückstand dreimal mit absolutem Alkohol je $^1/_2$ Stunde lang extrahirte, den Alkohol filtrirt auf ein geringes Volumen einengte und im Ueberschuss mit Aether die Gallensäuren fällte. Der Niederschlag wurde auf ein getrocknetes und gewogenes Filter gebracht und nach dem Trocknen bestimmt. Diese Methode gab an Rindergalle constante Werthe, daher wandte ich sie bei meinen Versuchen an. Freilich wurde dabei ein Theil des Gallenfarbstoffes mitgewogen, trotzdem glaube ich vergleichbare Werthe ermittelt zu haben. Den Kochsalzgehalt berechnete ich aus der Menge Chlor, welche ich durch Fällung mit $AgNO_3$ und Zurücktitriren des überschüssigen Silbers mit Rhodanammon in Gegenwart von Salpetersäure und Eisenammonalaun erhielt. Zur Bestimmung der Gallensäuren wurden stets (mit einer Ausnahme) 10 ccm verwandt, zum Titriren eine möglichst grosse Menge. Wenn es ging, wartete ich mit der Eingabe des Mittels, bis ich soviel Galle erhalten hatte, dass ich dieselbe einer Analyse unterwerfen konnte, sodass ich von demselben Tage vor und nach Eingabe des Mittels die Werthe der Gallensäuren und des ClNa erhielt. Geprüft wurden nun die Mittel, welche Kionka auf ihre gallentreibende Wirkung untersucht hatte, und zwar in Dosen, welche sich bei dieser Prüfung als wirksam herausgestellt hatten, und ausserdem

das Chloralhydrat; die Resultate, welche ich erhielt, sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

Untersuchung der Galle, in 10 Stunden aufgefangen, von früh 8 Uhr bis 6 Uhr Abds.

Datum	Mittel	Injection um	Zeit	Gallenmenge	Gallenmenge pro die	Gallensäuren pCt.	Gallensäuren in g	Gallensäuren pro die	NaCl pCt.
25. I.	—	—	—	—	16,5	5,324	—	0,87846	0,34
31. I.	—	—	—	—	13,0	4,086	—	0,63118	0,35
4. II.	—	—	—	—	18,3	3,730	—	0,68259	0,33
16. II.	1 g Natr. salicyl.	11 h	vorher	10,0	33,0	5,200	0,5200	0,78772	—
			nachher	23,0		1,164	0,26772		0,35
24. II.	1 g Natr. salicyl.	12 h	vorher	1,0	15,0	6,634	—	0,9961	0,21
			nachher	14,0					
22. II.	5 g Natr. benzoic.	11 h	vorher	9,0	44,0	4,0 (gerechnet)	0,36	0,95675	0,38
			nachher	35,0		1,705	0,59675		0,40
1. III.	0,55 Chloralhydrat	10 h	vorher	6.0	28,0	4,0 (gerechnet)	0,24	0,97370	—
			nachher	22,0		3,335	0,73370		0,30
3. III.	0,7 Chloralhydrat	11½ h	vorher	16,0	36,0	4,335	0,6936	1,5672	0,33
			nachher	20,0		4,368	0,8736		0,33
6. III.	0.005 Colchicin	11 h	vorher	16,0	47,0	4.451	0,71216	1,84180	0,35
			nachher	31,0		3,644	1,12964		0,37
13. III.	—	—	—	—	13,0	5,874	—	0.76362	0,45 (?)
16. III.	—	—	—	—	18,0	5,845	—	1,05210	0,36
20. III.	0,005 Colchicin	11 h	vorher	5,0	14,5	5,112	0.2556	0,45035	—
			nachher	9,5		2,050	0,19476		0,435
23. III.	1 g Natr. salicyl.	9 h	—	—	—	—	—	—	—
24. III.	1 g Natr. salicyl.	9 h	—	—	—	—	—	—	—
25. III.	1 g Natr. salicyl.	12 h	vorher	11,0	40,0	4,673	0,51403	1,16769	—
			nachher	29,0		2,254	0,65366		0,38

Aus diesen Zahlen geht zunächst hervor, dass schon die normale Menge Gallensäuren Schwankungen unterliegt, sowohl wenn man den Procentgehalt betrachtet, als auch bei Berücksichtigung der Tagesmengen. Trotzdem liegen die Werthe für die Mengen der Gallensäuren pro Tag nicht allzuweit von einander entfernt. Die Beeinflussung durch ein gallentreibendes Mittel zeigt sich in der Weise z. B. beim Natrium salicylicum vom 16. II., dass bald nach Eingabe die Menge der abgesonderten Galle erheblich ansteigt, dass aber die Concentration der Gallensäuren in dieser vermehrten Galle erheblich sinkt und zwar von 5,2 pCt. vor Eingabe des Mittels auf 1,1 pCt. nach Salicylsäure. Die Tagesmenge an Gallensäuren, die der Hund unter dem Einfluss dieses Mittels producirte, zeigt denselben Betrag wie in der Norm. Wie bei der Salicylsäure verhalten sich auch bei anderen Medicamenten die Gallensäuren ähnlich, immer sieht man ein Absinken der Concentration der specifischen Stoffe bei eintretender Gallenvermehrung. Der compensatorische Anstieg des ClNa-Gehaltes, den ich oben erwähnte, ist ebenfalls in allen Fällen vorhanden, besonders wenn man den Procentsatz vor und nach der Injection betrachtet. Die Tagesmengen also der Gallensäuren zeigen von der Norm nicht sehr abweichende Werthe, wenigstens am Anfang der Prüfung der gallentreibenden Mittel, sodass eine specifische Beeinflussung der Gallensecretion, kenntlich an einer Vermehrung der specifischen Stoffe

der Galle dadurch keinesfalls erwiesen ist. Aber ein anderes Verhalten fällt auf. Je länger nämlich die Beobachtung der gallentreibenden Wirkung fortgesetzt wurde, je mehr also in Zwischenräumen von mehreren Tagen gallentreibende Mittel gereicht wurden, desto höher stieg der Werth der Tagesmengen an Gallensäuren an. Wenn also auch bei einmaliger Gabe eines gallentreibenden Stoffes keine Vermehrung der specifischen Gallenbestandtheile sich zeigte, so stieg doch die Menge der Gallensäuren durch fortgesetzten Gebrauch von gallentreibenden Mitteln nicht unerheblich. Wenn wir also aus diesen Versuchen auch nicht auf eine prompt einsetzende Vermehrung der Gallensäuren, die hier als Beispiel der specifischen Gallenbestandtheile herangezogen werden sollen, schliessen dürfen, so kann man doch annehmen, dass ein fortgesetztes Eingeben von gallentreibenden Medicamenten die Menge der Gallensäuren sehr wohl über die Norm hinaus steigern kann. Ob dies in der That richtig ist, suchte ich durch die letzten Versuche festzustellen, indem ich dem Hund 3 Tage lang je 1 g Na. salicyl. injicirte und am dritten Tage die Galle auffing und untersuchte: es zeigte sich nicht nur eine Vermehrung der Gallenmenge, sondern auch ein Anstieg der Gallensäuren pro Tag.

Fragen wir nun nach dem Grunde dieser Beeinflussung, so können die Wege, auf welchen diese Mittel ihren Einfluss ausüben, verschiedene sein. Es könnte zunächst ein specifischer Reiz auf die secernirende Zelle, also die Leberzelle, durch diese Mittel ausgeübt werden, zweitens könnte eine nervöse Beeinflussung z. B. auf reflectorischem Wege in Frage kommen und drittens könnte man an circulatorische Veränderungen denken, welche durch diese Mittel herbeigeführt werden. Der erste Grund für die Vermehrung der Gallenmenge findet Schwierigkeiten durch die gleichzeitige Herabsetzung des Gallensäurengehaltes; denn man müsste hierbei nicht nur eine Functionsvermehrung durch diese Stoffe annehmen, sondern gleichzeitig auch eine Aenderung der Function, die sich in der gefundenen Weise geltend macht, d. h. die Concentration sinken lässt. Insbesondere der Befund des Procentgehaltes vor und nach Eingabe des Mittels am selben Tage spricht gegen ein solches Verhalten. Der zweite Grund, Wirkung durch einen Reflexakt, umgeht diese doppelte Annahme auch nicht, Functionssteigerung und Functionsveränderung, nur an Stelle des directen „Reizes“ wäre ein indirecter Einfluss supponirt. Die dritte Ursache, Aenderung der Circulationsverhältnisse, scheint mir auch aus anderen Gründen das wahrscheinlichste zu sein. Es spricht die Verwässerung der Galle nach gallentreibenden Stoffen recht unmittelbar für circulatorische Einflüsse, die auf einer vermehrten Durchströmung der Leber beruhen mögen; ferner aber die Verschiedenheit der gallentreibenden Mittel, die als gemeinsame Wirkung eine Beeinflussung der Circulation aufweisen. Zunächst kommen als gallentreibende Mittel alle Abführmittel in Betracht, insofern sie eine Hyperämie des Darmtraktus herbeiführen. Bezeichnender Weise bleibt diese Wirkung aus, wenn dem Körper gleichzeitig viel Flüssigkeit z. B. durch den Harn entzogen wird, wie dies Mandelstamm[1]) erwähnt. Dann aber gesellen sich

1) l. c.

dieser Gruppe die Salicylsäure und Benzoesäure einerseits und Chloralhydrat andererseits hinzu, chemische Körper, welche ganz verschiedener Natur sind und auch in ihrer Wirkungsweise wenig gemein haben. Aber sie erweisen sich als circulatorische Mittel recht energischer Art, indem die Salicylsäure als Diaphoreticum Anwendung findet, und ihren Einfluss auf rheumatische Erkrankungen, auf Kopfschmerzen, Congestionszustände des Genitalapparates etc. äussert, alles Wirkungen, die mit den Circulationsverhältnissen aufs engste verknüpft sind, — und Chloralhydrat ja bekanntlich in hervorragender Weise eine Senkung des arteriellen Blutdrucks und damit eine Blutansammlung im Unterleib herbeiführt. Daher scheint es auch unwahrscheinlich, dass die gallentreibende Wirkung des Chloralhydrats auf einem specifischen Reiz auf die Leberzellen beruht, wie dies Falloise[1]) meint, der für die Gallenvermehrung durch Chloralhydrat einen im Darm entstehenden Körper, das „Chloralsecretin", annimmt, trotzdem intravenöse Gaben ebenfalls zu einer Vermehrung des Gallenflusses führen, wie er constatirte und wie ich bestätigen kann. Auch wenn er den Inhalt einer Darmschlinge, in die er Chloralhydrat brachte, intravenös einspritzte, trat diese Wirkung ein. Doch scheint hierbei wohl die Annahme eines sich bildenden Stoffes überflüssig, da ja eben Chloralhydrat als solches auch intravenös oder subcutan beigebracht, gallentreibend wirkt. — Ebenso reiht sich Colchicin in diese Gruppe ein, denn auch dies kann Darmerscheinungen hervorrufen, die bei Vergiftungen zu einem Darmkatarrh schwerster Art führen, wobei wohl eine Hyperämie des Darmes, ein vermehrtes Durchströmen des Unterleibes und infolgedessen der Leber stattfindet. Dass eine vermehrte Blutdurchströmung die Gallensecretion anzuregen vermag, ist eine Thatsache, die schon Heidenhain[2]) erwähnt; man sieht nach Splanchnicusreizung die Gallensecretion abnehmen, nach Splanchnicusdurchschneidung erheblich ansteigen. Ebenso erwähnt dieser Autor den Einfluss von Blutentziehungen: es sinkt darauf die Absonderungsgeschwindigkeit der Galle, während „gleichzeitig ihr Gehalt an festen Theilen steigt". Man sieht also, dass durch Aenderung der circulatorischen Verhältnisse die Menge der Galle und ihr Gehalt an festen Stoffen beeinflusst werden kann, ganz im Sinne der obigen Befunde nach gallentreibenden Mitteln, und es liegt daher nahe, einen circulatorischen Einfluss der Stoffe anzunehmen, da dieser eine Abnahme der Gallensäuren unter gleichzeitiger Vermehrung der Galle herbeizuführen im Stande ist. — Bei dieser Annahme findet auch die Thatsache ihre Erklärung, dass bei länger fortgesetzter Medication eine Vermehrung der Gallensäuren in der Galle eintritt, die anfangs sich nicht bemerkbar macht. Es üben zwar alle diese Mittel keinen specifischen Reiz auf die Leberzelle aus und regen sie zu erhöhter Thätigkeit an, sondern sie verbessern ihre Blutdurchströmung,

1) A. Falloise, Contribution à l'étude de la sécrétion biliaire. Action du chloral. Bull. Acad. roy. Belg. 1903. p. 1106. Cit. nach Bischem, Centralblatt. Bd. II. Heft 11. No. 909.

2) Heidenhain in Hermann's Handbuch der Physiologie. 1883. Bd. 5. I. Th. S. 259 ff.

sodass mehr verwässerte Galle zur Absonderung kommt; auf die Dauer aber steigert diese bessere Blutdurchströmung die Thätigkeit des Organs in der Weise, dass auch eine vermehrte Secretion der specifischen Bestandtheile zu constatiren ist. Also die Wirkung dieser Mittel auf die Galle selbst möchte ich auf Vermehrung der Blutdurchströmung der Leber zurückführen, die diese Stoffe veranlassen, und den Anstieg der Gallensäuren, der erst nach längerer Darreichung eintritt, auf eine Steigerung der Leberthätigkeit infolge dieser besseren Blutdurchströmung.

Und so sind gerade gegen Erkrankungen der Leber Kuren mit abführenden Wässern in Gebrauch und ihr Nutzen empirisch feststehend. Alle diese Wässer werden zwar nicht eine Vermehrung der specifischen Gallenbestandtheile nach einmaligem Gebrauch herbeiführen, aber gerade ihre dauernde Anwendung als längere „Kur" wird die darniederliegende Thätigkeit der Leber steigern können und vielleicht auch auf den Stoffwechsel der Leber günstig einwirken, wie man es z. B. bei Diabetes von derartigen Kuren erwartet.

Wie schon erwähnt, war für die Auswahl der Stoffe, welche zur Prüfung gelangten, (mit Ausnahme des Chloralhydrat) die vorhergehende Arbeit von Kionka massgebend, welcher die Mittel, welche empirisch gegen Gicht empfohlen worden sind, einer Prüfung auf gallentreibende Wirkung unterzog, weil gerade die Leber bei der Gicht ein häufig erkranktes Organ ist und die Anregung ihrer Thätgikeit dabei von Nutzen erscheint. Kionka ging dabei von der Annahme aus, dass bei der Gicht das Ferment der Leber abgenommen habe, welches Glykokoll zu Harnstoff umsetzt, und dass die gallentreibende Wirkung der Gichtmittel, die Kionka constatirte, vielleicht einen Rückschluss auf eine Anregung der Leberthätigkeit gestattet. Wenn sich nun auch — ganz gleich auf welchem Wege — eine Steigerung der Thätigkeit der Leberzelle bei längerem Gebrauch dieser Mittel nachweisen liess, so fehlt sie doch bei einmaliger Gabe. Aber abgesehen davon kommt bei zweien der geprüften Mittel auch noch eine andere Wirkungsart in Betracht, dies ist die Fähigkeit der Salicylsäure und der Benzoësäure, Glykokoll chemisch zu binden. Bekanntlich verlässt Benzoësäure sowie Salicylsäure den Organismus mit Glykokoll gepaart, die Benzoësäure als Hippursäure, die Salicylsäure als ein ähnlich gebauter Körper. Hier findet also eine chemische Bindung des Glykokolls statt, das bei der Gicht einen schädlichen Einfluss auszuüben im Stande ist. Es wird also das Glykokoll festgelegt und so seine fällende Wirkung auf die Harnsäure gehindert. Es ist nun sehr wohl möglich, dass auch die andere Wirkung dieser Mittel, nämlich die Anregung der Leberthätigkeit dabei eine Rolle spielt, wenigstens wenn sie lange genug gebraucht werden. Es könnte dann zu einer gesteigerten Thätigkeit der Leber kommen, die in einer vermehrten Umsetzung des Glykokolls zu Harnstoff im allgemeinen Stoffwechsel besteht und sich durch gleichzeitige Vermehrung der Gallensäuren documentirt. Doch nach einmaliger Gabe von Salicylsäure oder Benzoësäure muss man an den erstgenannten Weg der Wirksamkeit bei Gicht, der chemischen Bindung des Glykokolls, denken, erst bei fortgesetzter Darreichung kommt die Beeinflussung der Leber in Betracht. Und so

sind gerade auch bei der Gicht die Kuren mit Mineralwässern in Gebrauch, weil diese durch längere Einwirkung wohl auch die Leberthätigkeit zu heben im Stande sind; es ist dies ein Moment, welches bei der Gicht sehr wohl mitzuwirken im Stande ist: hat man doch trotz der Befürchtung einer Alkalescenzabnahme die Salzsäure als Mittel gegen Gicht gegeben, wie dies Falkenstein[1]) thut. Nun ist aber durch Wertheimer[2]) erwiesen, dass Säuren, ins Duodenum gebracht, die Gallensecretion anzuregen vermögen, sodass wohl ein günstiger Einfluss von dieser Medication bei Gicht zu erwarten ist, wenigstens wo die normale Salzsäuresecretion des Magens darniederliegt. Es würde also die Salzsäuregabe nicht nur symptomatisch, sondern causal bei Gicht wirken, eben durch Anregung der Thätigkeit der Leber, die das Glykokoll vielleicht wieder mehr umsetzt als sie es sonst beim Gichtiker thut.

Als Ergebnisse dieser Arbeit lässt sich kurz zusammenfassen:

1. Die gallentreibende Wirkung von Salicylsäure, Benzoësäure, Chloralhydrat und Colchicin äussert sich in Vermehrung der Gallenmenge ohne gleichzeitige Vermehrung der Gallensäuren.

2. Doch tritt bei längerer Darreichung von gallentreibenden Mitteln eine Vermehrung der abgesonderten Gallensäuren auf.

3. Es ist anzunehmen, dass diese Stoffe durch Aenderung der Circulationsbedingungen gallentreibend wirken, also indirect durch Vermehrung der Blutdurchströmung, da auch letztere einen Gallenfluss ohne gleichzeitigen Anstieg der Gallensäuren hervorruft, und dass

4. diese vermehrte Blutdurchströmung auf die Dauer die spezifische Leberthätigkeit steigern kann, da durch länger fortgesetzte Medication die Gallensäurenmenge, nicht nur die Gallenmenge selbst, ansteigt.

---

1) Falkenstein, Ueber das Wesen der Gicht und ihre Behandlung. Berliner klin. Wochenschr. 1904. S. 57.

2) Wertheimer, De l'action des acides et du doral sur la sécrétion biliaire. Soc. Biol. 55, 287.

II.

Aus der medicinischen Klinik in Halle.

Ein Beitrag zur Kenntniss des Diabetes mellitus.

Von

Dr. **Oswald Baumgarten,**
Assistent der Klinik.

Trotz zahlreicher klinischer Erfahrungen und experimenteller Untersuchungen sind die Ursachen und das Wesen der Zuckerharnruhr bis auf den heutigen Tag noch unbekannt. Nur soviel steht fest, dass der Diabetiker nicht mehr die Fähigkeit besitzt, den Zucker in demselben Maasse wie ein Gesunder zu verwerthen.

Die verminderte Zuckerzerstörung kann nun zweierlei Ursachen haben. Entweder handelt es sich um eine Herabsetzung der Oxydation, oder die Spaltung des Zuckermoleküls ist gestört. Denn nur durch Oxydation oder Spaltung oder aber durch das Zusammenwirken beider Factoren wird der Verbrauch der Nahrungsstoffe in den Geweben unseres Körpers bedingt.

Versuche, welche eine Schädigung der oxydativen Kraft des Körpers beweisen sollten, wurden von v. Pettenkofer und C. Voit (1) im Jahre 1867 angestellt. Beide fanden mit Hilfe des Respirationsapparates eine wesentliche Herabsetzung der O-Aufnahme und der CO_2-Ausscheidung beim Diabetiker im Vergleich zum Gesunden. Sie glaubten sich daher zu dem Schlusse berechtigt, dass diese Erscheinung auf einem verminderten Oxydationsvermögen beruhe.

Indessen wurde diese Anschauung schon wenige Jahre später von C. Voit (2) wieder verlassen. Er war zu der Ueberzeugung gekommen, dass die O-Aufnahme sich secundär nach der Verbrennung im Körper richte, und dass unter Umständen der Diabetiker ebensoviel Sauerstoff in sich aufzunehmen im Stande wäre, wie der Gesunde.

Erst Leo (3) gelang es im Jahre 1889 durch Respirationsversuche, die im Zuntz'schen Laboratorium vorgenommen wurden, ein für alle Male den Beweis zu liefern, dass die Menge des aufgenommenen Sauerstoffs bei Gesunden und Diabetikern von gleichem Körpergewicht und gleicher Ernährung dieselbe ist, und dass die scheinbare Herabsetzung der Kohlensäureausscheidung durch die mangelhafte Zersetzung der Kohlenhydrate bedingt sei. Zu den gleichen Resultaten kamen Weintraud und Laves (4) durch ihre Respirationsversuche am zuckerfreien

Diabetiker. Und endlich stehen mit dieser Auffassung die Gaswechseluntersuchungen von Zuntz (5) und von v. Mering im Einklang, welche zeigten, dass der Verlust grosser Mengen von Zucker durch den Harn nach Phloridzinzufuhr die O-Aufnahme nicht vermindert.

Auch noch andere Umstände sprechen gegen eine Störung der Oxydationsvorgänge, zunächst die Thatsache, dass der Diabetiker Eiweissstoffe und Fette in gleicher Weise verbraucht wie der Gesunde und endlich auch die Erfahrungen der Pathologie, dass die verschiedensten Krankheiten, welche mit einer schweren Schädigung der äusseren und inneren Athmungsvorgänge verbunden sind, weder zur Vermehrung des Blutzuckergehaltes noch zu einer Zuckerausscheidung im Harn führen.

Schien daher die Anschauung von einer tiefergehenden Störung der Oxydationsvorgänge beim Diabetiker widerlegt, so war damit noch nicht die Möglichkeit einer Schädigung der oxydativen Kraft in einer gewissen Richtung, nämlich der Verbrennung der Kohlenhydrate, speciell des Traubenzuckers, ausgeschlossen.

Um nun diese Frage zu entscheiden, habe ich auf Veranlassung meines Chefs, des Professors von Mering, einen bisher nicht betretenen Weg eingeschlagen. Ich habe eine Reihe von Körpern, welche durch ihre Aldehydnatur dem Zucker ausserordentlich nahe stehen, und Körper, die als Abbau- oder Oxydationsproducte des Zuckers anzusehen sind, bei Diabetikern und diabetischen Hunden verfüttert, um festzustellen, ob und in welchem Maasse ihre Zerstörung im diabetischen Organismus erfolgt.

Im Nachfolgenden berichte ich über die einschlägigen Versuche und formulire die sich daraus ergebenden Schlussfolgerungen.

Schliesslich will ich noch erwähnen, dass die Versuche bei Kranken erst dann angestellt wurden, nachdem ich an mir selber die Höhe der anwendbaren Dosis festgestellt und mich von deren Unschädlichkeit überzeugt hatte.

Alle Kohlenhydrate (6) sind aldehyd- oder ketonartige Abkömmlinge mehrwerthiger Alkohole, mögen dieselben einfache Zuckerarten, sogenannte Monosaccharide sein, oder aus diesen durch Anhydridbildung entstehen und so Verbindungen bilden, die wir als Di- bezw. Polysaccharide bezeichnen. Unter den Monosacchariden spielt in physiologisch-chemischer Beziehung und darum auch in der Diabetesfrage die hervorragendste Rolle der Traubenzucker. Seine Aldehydnatur hatte bereits schon Külz (7) (1874) auf Grund seiner reduzirenden Eigenschaften und seines Verhaltens bei der Oxydation erkannt. Indessen war es erst Emil Fischer (8) gelungen, seine Constitution festzustellen: durch nascirenden Wasserstoff wird die Glykose in den zugehörigen Alkohol, den Sorbit (9), $C_6H_{14}O_6$, durch Oxydation in die zugehörigen Säuren übergeführt.

Das erste Oxydationsproduct des Traubenzuckers und darum zum Ausgangspunkt für unsere Untersuchungen geeignet, ist die d-Glukonsäure, $C_6H_{12}O_7$, zu deren Darstellung wässerige Dextroselösungen mit Brom behandelt werden.

$$\begin{array}{cc}
\mathrm{COH} & \mathrm{COH} \\
| & | \\
\mathrm{H{-}C{-}OH} & \mathrm{H{-}C{-}OH} \\
| & | \\
\mathrm{HO{-}C{-}H} & \mathrm{HO{-}C{-}H} \\
| & | \\
\mathrm{H{-}C{-}OH} & \mathrm{H{-}C{-}OH} \\
| & | \\
\mathrm{H{-}C{-}OH} & \mathrm{H{-}C{-}OH} \\
| & | \\
\mathrm{CH_2OH} & \mathrm{COOH} \\
\text{d-Glukose.} & \text{d-Glukonsäure.}
\end{array}$$

wie sich umgekehrt synthetisch aus dem Lakton der Glukonsäure der Traubenzucker (11) durch Reduction gewinnen lässt.

$$\begin{array}{ccccc}
\mathrm{O=C{-}OH} & & \mathrm{O=C{-}{-}} & & \mathrm{O=C{-}H} \\
| & & | & & | \\
\mathrm{CHOH} & & \mathrm{CHOH} & & \mathrm{CHOH} \\
| & & | & & | \\
\mathrm{CHOH} & & \mathrm{CHOH} & & \mathrm{CHOH} \\
| & & | & & | \\
\mathrm{CHOH} & \xrightarrow{-H_2O} & \mathrm{CH{-}O} & \xrightarrow{+H_2} & \mathrm{CHOH} \\
| & & | & & | \\
\mathrm{CHOH} & & \mathrm{CHOH} & & \mathrm{CHOH} \\
| & & | & & | \\
\mathrm{CH_2OH} & & \mathrm{CH_2OH} & & \mathrm{CH_2OH} \\
\text{d-Glukonsäure.} & & \text{d-Glsäurelacton.} & & \text{d-Glukose.}
\end{array}$$

Die Glukonsäure ist überaus unbeständig und geht schon in der Kälte zum Theil in das Lacton (12) über, welches im Gegensatz zur freien Säure in Alkohol äusserst löslich ist und die Ebene des polarisirten Lichtes nach rechts dreht. Aus diesem Grunde hat die Untersuchung des vergohrenen Urins auf Drehfähigkeit nur geringen Werth. Auch die Prüfung der Reduction, die wir bei unseren Versuchen vornahmen, konnte ohne Weiteres über die Oxydation des verfütterten Materials keinen Aufschluss geben: die freie Säure (13) sowohl, wie ihre Salze geben weder die Trommer'sche, noch die Fehling'sche Probe, das Lacton beim Kochen mit Fehling'scher Lösung einen gelbgrünen Niederschlag. Nach einigen Vorversuchen entschloss ich mich daher, die Phenylhydrazinverbindung (14) darzustellen.

Zu diesem Zweck wurde zunächst das Kalksalz gewonnen, indem normaler Harn oder der Harn des Diabetikers nach der Vergährung mit Kalkmilch versetzt, der Ueberschuss durch den CO_2-Strom als kohlensaurer Kalk gefällt und das Ganze zur Trockene eingedampft wurde. Nach wiederholter Extraction des Trockenrückstandes mit heissem absoluten Alhohol zur Eliminirung (15) des Harnstoffs war die Trennung der Kalkverbindungen wegen der nahezu völligen Unlöslichkeit des kohlensauren Kalks in Wasser leicht ausführbar. Die Darstellung der Phenylhydrazinverbindung bot nunmehr keine Schwierigkeiten.

Ueber das Verhalten der d-Glukonsäure im Organismus liegen bereits

einige Untersuchungen vor. Salkowski (16) hatte nach Einfuhr von 7 g per os beim Kaninchen eine vollkommene Zerstörung der d-Glukonsäure gefunden. Paul Mayer (17) beobachtete nach 15 g glukonsaurem Kalk einen optisch inactiven, nicht reducirenden, keine Phenylhydrazinverbindung gebenden Urin. Beide Forscher machten weiterhin die Beobachtung, dass nach subcutaner Injection ein Theil der Glukonsäure der Oxydation entging und als Zuckersäure ausgeschieden wurde, die sie als Doppelhydrazid mit einem Schmelzpunkt von 211° C. gewinnen konnten. Dieses Resultat erschien ihnen um so auffallender, als die der d-Zuckersäure so nahestehende Glukuronsäure im thierischen Organismus keine Oxydation zur Zuckersäure erfuhr.

Da Fütterungsversuche, soweit mir die Literatur zugänglich war, weder am Menschen, noch am Hunde vorgenommen waren, dieselben aber durchaus erforderlich erschienen, bevor ich mich dem diabetischen Organismus zuwenden konnte, so verabfolgte ich zunächst einem kleinen Hunde mit normalem Urinbefund 10 g Substanz, in Wasser gelöst, mit der Schlundsonde. In der 36stündigen Urinmenge konnte weder Drehung noch Reduction festgestellt, noch aus derselben die Phenylhydrazinverbindung gewonnen werden. Die Versuche beim Diabetes ergaben Folgendes:

1. Mittelschwerer Fall. Verabfolgung von 20 g $C_6H_{12}O_7$, in Wasser gelöst, per os. Urin von 36 Stunden ist nach der Vergährung optisch inactiv, reducirt nicht, giebt keine Phenylhydrazinverbindung.

Anmerkung 1. Herr R. wurde vom 26. September bis 10. December 1903 an mittelschwerem Diabetes hier behandelt. Bei der zweiten Aufnahme in die Klinik am 24. August 1904 lag bereits die schwere Form vor, der er am 13. October 1904 im Coma erlag. Bei der Autopsie fand sich eine hochgradige Verkleinerung und Atrophie des Pancreas. Dasselbe war sehr derb und enthielt an einzelnen Stellen kalkige Einlagerungen. Alter des Pat. 48 J.

2. Schwerer Diabetiker mit starkem Acetongehalt des Urins, erhält ebenfalls 20 g $C_6H_{12}O_7$ und zerstört dieselbe vollkommen.

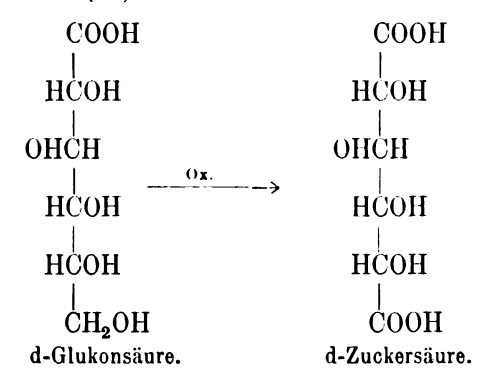
Anmerkung 2. 10jähriger Knabe K. scheidet in den ersten Tagen nach der Aufnahme 440 g Zucker pro die bei durchschnittlich 8 pCt. aus. Ein Versuch, eine Beschränkung der Kohlenhydrate vorzunehmen, führt sofort zu stark positiver Eisenchloridreaction. Dieselbe geht durch reichliche Zufuhr von Obst und Südfrüchten etwas zurück, blieb aber bis zum Tode bestehen. Nachdem bereits in der acetonfreien Zeit 10 und später 20 g Gl. ohne die geringste Schädigung genommen waren, hielt ich mich für berechtigt, auch in der zweiten Krankheitsperiode zum Zweck der Untersuchung die Darreichung zu wiederholen. Die Substanz wurde auch jetzt ohne den geringsten Schaden vertragen. Der Exitus erfolgte im Coma. Bei der Obduction liessen sich ausser Schwellung und Verkäsung der Mesenterialdrüsen und einer diffusen Bronchitis keine Veränderungen nachweisen. Das Pankreas bot makro- und mikroskopisch nichts Abnormes.

3. Pankreasexstirpirter Hund mit 3,1 pCt. Zucker bei reiner Fleischdiät erhält 10 g Gl., in Wasser gelöst, mit der Schlundsonde. Der Urin, mit Katheter entleert, war nach der Vergährung optisch inactiv, reducirte nicht und gab keine Phenylhydrazinverbindung.

Anmerkung 3. In diesem Falle und bei allen übrigen Hundeversuchen wurden Thiere von kaum Mittelgrösse, Terriers und kleinere Spitze verwendet, da deren Widerstandsfähigkeit mir grösser zu sein schien als bei den übrigen Hunderassen. Die Operation wurde zweizeitig, in einem Abstand von 8—14 Tagen, vorgenommen. Die Kost bestand ausschliesslich aus Fleisch und Wasser. Durchschnittlich 14 Tage später gingen die Thiere an Inanition zu Grunde.

Fasse ich meine bisher gewonnenen Resultate zusammen, so geht aus ihnen hervor, dass selbst bei der schwersten Form des Diabetes eine ebenso vollkommene Oxydation der d-Glukonsäure erfolgt, wie im gesunden Organismus.

Ein weiteres Oxydationsproduct des Traubenzuckers mit Hilfe von NHO_3 ist die d-Zuckersäure, welche sich auch bei der Oxydation der d-Glukonsäure bildet (18):



d-Glukonsäure. d-Zuckersäure.

Zur Darstellung (19) ihres sauren Kaliumsalzes verrieben wir 1 kg Kartoffelstärke mit der gleichen Menge Wassers, setzten unter stetem Umrühren 5 Ltr. Salpetersäure von spec. Gewicht 1,15 hinzu, erhitzten die Mischung auf dem Wasserbade bis zur Entstehung rother Dämpfe und dampften sie dann langsam bei 60—70° C. ein. Der dadurch entstandene Syrup wurde mit dem gleichen Vol. Wasser versetzt, heiss mit trockenem Kaliumcarbonat gesättigt und stark mit Eisessig angesäuert. Der entstandene Niederschlag von saurem zuckersaurem Kalium wurde abgesaugt und wiederholt aus heissem Wasser unter Zuhilfenahme von reiner Thierkohle umkrystallisirt und getrocknet.

Die Rechtsdrehung der freien Zuckersäure und die gleiche Eigenschaft des sauren Kaliumsalzes nach Erhitzen einer wässrigen Lösung desselben mit einigen Tropfen starker Salzsäure bis fast zum Sieden, wendeten wir auch bei unseren Versuchen an, indem wir den mit Thierkohle nahezu entfärbten Urin einmal sofort und zweitens nach Erhitzen einer mit der Pipette abgemessenen Portion mit Salzsäure (auf 10 ccm Urin 7 Tropfen HCl vom spec. Gewicht 1,19) und Wiederabkühlen polarisirten. Erst dann ging ich an den Nachweis der Zuckersäure mit Hilfe (20) der Phenylhydrazinprobe, prüfte auch den Urin mit Kalilauge und Kupfersulfat, bezw. Fehling'scher Lösung auf reducirende Substanzen, wiewohl diese Eigenschaft der Zuckersäure und ihren Salzen nicht eigenthümlich ist.

Auch hier wurden Versuche an Gesunden vorausgeschickt:

1. Kräftiger Mann erhält in 3tägigen Abständen 20, 30, 40 und schliesslich 50 g zuckersaures Kali. Der Urin zeigt nicht die geringste Drehung, auch nicht nach Erhitzen mit Salzsäure, enthält keine die Trommer'sche oder Fehling'sche Probe gebenden Substanzen, giebt keine Phenylhydrazinverbindung.

2. Gesunder Hund erhält 20g Substanz, in Wasser gelöst, per Schlundsonde mit demselben Resultat.

3. Mittelschwerer Fall von Diabetes (s. Anmerkung 1!) erhält 40 g saures zuckersaures Kalium. In dem vergorenen Urin lässt sich weder spontan noch nach Aufkochen mit Salzsäure Drehung nachweisen. Trommer'sche und Fehling'sche Probe negativ, keine Phenylhydrazinverbindung.

4. Schwerer Diabetiker erhält einige Tage nach der Aufnahme in die Klinik 30 g, 3 Monate später nochmals 40 g saures zuckersaures Kalium. In beiden Fällen erfolgte eine vollkommeue Zerstörung der Zuckersäure.

Anmerkung 4. Herr B. wurde am 19. September 1904 mit schwerem Diabetes und einer linksseitigen Spitzentuberculose in die Klinik eingeliefert. Schon bei dem Versuche, die Zufuhr der Kohlenhydrate auf 150 g einzuschränken, tritt sofort starke Eisenchloridreaction auf, welche das Uebergehen zu freier Diät und grosse Dosen Natr. bicarb. (50,0 p. d.) erheischte. Bei andauerndem Gebrauch von Natr. bicarb. gelingt es, die Eisenchloridreaction erheblich abzuschwächen, an einzelnen Tagen deren positiven Ausfall zu verhindern unter gleichzeitiger Einschränkung der Kohlehydratzufuhr auf 150 bezw. 200 g Brod p. d. Pat. fühlt sich zur Zeit erheblich wohler: Durst und Trockenheit der Haut haben erheblich nachgelassen, ebenso die Menge des Auswurfes, der Tuberkelbacillen enthält.

5. Pankreasexstirpirter Hund erhält in Lösung 10 g, 3 Tage später bei gleichem Zuckergehalt im Urin nochmals 20 g zuckersaures Salz. Das Befinden des Thieres wird dadurch nicht im Mindesten beeinträchtigt. Auch hier erfolgt eine vollkommene Zerstörung der Zuckersäure.

Demnach oxydirt der diabetische Organismus in gleicher Weise die ihm zugeführte Zuckersäure wie der gesunde.

Isomer mit der Zuckersäure $C_6H_{10}O_8$ und auch wie sie ein Oxydationsproduct eines Kohlenhydrates, nämlich des Milchzuckers mit Salpetersäure, ist die Schleimsäure $COOH.(CHOH)_4.COOH$.

$$\begin{array}{ccc} & COOH & \\ & | & \\ H- & C & -OH \\ & | & \\ HO- & C & -H \\ & | & \\ H- & C & -OH \\ & | & \\ H- & C & -OH \\ & | & \\ & COOH & \end{array} \qquad\qquad \begin{array}{ccc} & COOH & \\ & | & \\ H- & C & -OH \\ & | & \\ HO- & C & -H \\ & | & \\ HO- & C & -H \\ & | & \\ H- & C & -OH \\ & | & \\ & COOH & \end{array} \quad (21)$$

d-Zuckersäure. Schleimsäure.

Wir gewannen dieselbe durch Oxydation (22) von Milchzucker mit Salpetersäure. Von demselben wird 1 kg mit der 12 fachen Menge verdünnter HNO_3 vom specifischen Gewicht 1,15 auf dem Wasserbade langsam bis auf etwa 1500—2000 ccm Inhalt in einer grossen Porzellanschale verdampft, abgekühlt, der Inhalt der Schale mit 2 Ltr. Aq. verrührt, und nach einigen Tagen die erhaltene Schleimsäure abfiltrirt und so lange gewaschen, bis wir ein schneeweisses Pulver erhielten. Da dasselbe trotz seines schönen Aussehens höchst giftige, nach Art des Strychnins wirkende Nitrokörper und ausserdem (23) optisch active Producte von unbekannter Zusammensetzung enthält, so verarbeiteten wir die Schleimsäure weiter nach dem von E. Fischer angegebenen Verfahren.

Die mit heissem Aq. angerührte Substanz wird mit verdünnter heisser Natronlauge neutralisirt und dadurch in Lösung gebracht, mit Thierkohle aufgekocht, filtrirt und das Filtrat mit Salzsäure im Ueberschuss gefällt und nachgewaschen. Wiederholt man diese Procedur in der angegebenen Weise noch zweimal, so bekommt man ein absolut reines Product, das ohne den geringsten Schaden in grossen Dosen verfüttert werden kann.

Wie schon ihre völlig symmetrische Configuration erwarten lässt (24), optisch inactiv und nicht reducirend, führten wir in Vorversuchen den Nachweis der Schleimsäure, indem wir das Doppelhydrazid $C_4H_4(OH)_4.(CO.N_2H_2.C_6H_5)_2$ mit einem Schmelzpunkt von nahezu 240° C. darstellten (25).

Zu diesem Zwecke wurde eine abgemessene Urinportion von normalem oder durch Vergährung zuckerfrei gemachtem Harn aufgekocht, mit Natronlauge schwach alkalisch gemacht, zur Trockene eingedampft und wiederholt mit heissem Alkohol abs. zur Entfernung des Harnstoffs extrahirt. Der Rückstand wurde mit Essigsäure und Wasser aufgekocht, mit Natriumacetat und einem Ueberschuss von salzsaurem Phenylhydrazin versetzt, auf dem kochenden Wasserbade weiter erhitzt, filtrirt, eingeengt und nochmals heiss filtrirt.

1. Nachdem ich mich am eigenen Leibe von der Ungiftigkeit der Substanz überzeugt hatte, erhielt auch ein kräftiger, gesunder Mann mit 3tägigen Intervallen 20, 30, 40 und zuletzt 50 g Schleimsäure. In keinem Falle ergab die Reductionsprobe positives Resultat. Die Phenylhydrazinprobe fiel negativ aus.

2. Hund von kaum Mittelgrösse erhält 20 g Schleimsäure in Soda gelöst. Urin, von 36 Stunden gesammelt, giebt keine Phenylhydrazinverbindung.

3. Schwerer Diabetiker mit stark positiver Eisenchloridreaction erhält 30 g, 3 Tage später nochmals 50 g Schleimsäure. Nach Vergährung des Urins (keine Reduction!) keine Phenylhydrazinverbindung zu gewinnen.

Anmerkung 5. Herr K. wurde am 29. Juli 1904 in die Klinik aufgenommen, nachdem er in den letzten 5—6 Wochen ca. 35 Pfund an Körpergewicht abgenommen haben will. Durch grosse Dosen Natr. bicarb. wurde zwar der Urin alkalisch, behielt aber deutlich positive Eisenchloridreaction bei. Während der Behandlungsdauer blieb

das Körpergewicht dasselbe. Pat. wurde am 15. September 1904 wieder entlassen, da er sich mit der Regelung der Diät nicht einverstanden erklärte.

4. Ein Fütterungsversuch am pankreaslosen diabetischen Hunde mit 20 g Schleimsäure misslang, da bald nach der Aufnahme der Substanz Erbrechen erfolgte. Von einem erneuten Versuche an demselben Thiere musste Abstand genommen werden, da der Zuckergehalt im Urin schnell sank und das Thier einige Tage später an Inanition zu Grunde ging.

War der Versuch mit Schleimsäure am pankreasexstirpirten Hunde auch missglückt, so gestattet doch der Ausfall der Fütterung mit der isomeren Zuckersäure am Pankreashunde einen Analogieschluss, nicht minder aber der Umstand, dass der schwere Diabetiker die Schleimsäure glatt oxydirt wie ein Gesunder.

Eine Aldehydsäure, die bereits schon Schmiedeberg und Meyer (26) als einen Abkömmling des Traubenzuckers, und deren intermediäre Stellung zwischen der d-Glukonsäure und der Zuckersäure bereits Beyer (27) annahm, ist die Glukuronsäure $COH.(CHOH)_4.COOH$. Den Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung lieferten jedoch erst Thierfelder (28) und weiterhin Emil Fischer und Piloty (29), indem sie dieselbe durch Reduction des Zuckersäurelaktons mit Natriumamalgam in saurer Lösung gewannen und ihr damit die Constitutionsformel

$$
\begin{array}{c}
COH \\
| \\
H—C—OH \\
| \\
HO—C—H \\
| \\
H—C—OH \\
| \\
H—C—OH \\
| \\
C
\end{array}
$$

gaben.

In freiem Zustande liess sich die Glukuronsäure bisher nicht im Körper finden. Gepaart ist sie ein regelmässiger Bestandtheil (30) des normalen Harnes (31) bis zu mindestens 0,004 g in 100 ccm Urin, in erheblich höherem Grade unter künstlich geschaffenen Bedingungen (32) nach einer grossen Reihe von Körpern, unter anderen des Kamphers und des Chloralhydrates, aus denen sie zuerst durch Spaltung mit verdünnten Säuren von Schmiedeberg und Meyer (33) und v. Mering (34) gewonnen wurde. Für ihre Entstehung im Organismus geben Emil Fischer (35) und Piloty und weiterhin Sundwik (36) die Erklärung. Nach ihnen findet eine Bindung des Paarlings an Traubenzucker unter Festlegung der Aldehydgruppe statt. Aus dem so gebildeten Glykosid entsteht dann weiterhin die gepaarte Glukuronsäure durch nachträgliche Oxydation der endständigen Alkoholgruppe zum Carboxylrest (37).

```
 |------CH.OR          |------CH.OR
 |      |              |      |
 |    HCOH             |     HC
 O      |    ------->  O      |
 |   OHCH              |   OHCH
 |      |              |      |
 |------CH             |------CH
        |                     |
      HCOH                  HCOH
        |                     |
      CH2.OH                COOH
```

Die Möglichkeit einer Entstehung aus Traubenzucker bewies P. Mayer (38) experimentell, indem er bei durch Hungern glykogenfrei gemachten Kaninchen nur eine minimale Glukuronsäureausscheidung nach Verabreichung von Kampher im Urin beobachtete, die aber sofort wieder die normale Höhe erreichte, wenn gleichzeitig Traubenzucker gefüttert wurde. Eine weitere Stütze gab dieser Auffassung Hildebrandt (39). Er stellte fest, dass die toxisch wirkenden Basen vom Typus des Thymotinpiperidids durch Hexosen, welche über die Glykogenstufe im Organismus in Traubenzucker übergehen, entgiftet wurden, eine Fähigkeit, die den Nichtglykogenbildnern fehlte.

In dieser Ueberführung (40) unverwerthbarer oder schädlich wirkender Stoffe in indifferente, leicht aus dem Organismus ausführbare Körper, liegt die hohe physiologische Bedeutung der Glukuronsäure. Allerdings lehrt die Erfahrung, dass hierbei weder die einzelnen Thiere denselben, noch dieselben Thiere verschiedenen, mit Glukuronsäure Paarungen eingehenden Substanzen gegenüber sich gleich verhalten. Ob eine solche überhaupt und in welchen Mengen sie als gepaarte Säure ausgeschieden wird, muss daher von Fall zu Fall entschieden werden.

Zur Darstellung der Glukuronsäure bedienten wir uns mit einigen Abweichungen des von (41) C. Neuberg empfohlenen Verfahrens. 20 g Euxanthinsäure wurden mit einer $^1/_2$ proc. H_2SO_4 (500 ccm) im Autoklaven auf etwa 135° C. 3 Stunden lang erhitzt und am anderen Tage mit der Wasserstrahlpumpe abgesaugt, der Rückstand alsdann einige Male mit destillirtem Wasser nachgewaschen. Die Flüssigkeit wurde dann mit der nahezu berechneten Menge einer vorher gegen die Schwefelsäure eingestellten Barythydratlösung versetzt und im Vakuum bei 40 bis 45° C. zum dünnen Syrup eingedampft. Letzterer wird in heissen 96 proc. Alkohol gegossen, das alkoholische Filtrat wiederum zum dünnen Syrup eingedampft und zum Krystallisiren hingestellt. Die Krystallmasse wird abgesaugt, zur Entfernung der Mutterlauge mit gewöhnlichem Alkohol verrieben, und aus (42) heissem Wasser unter Zuhilfenahme von etwas Thierkohle gereinigt. Alsdann wurde das alkoholische Filtrat unter vermindertem Druck eingeengt und in der geschilderten Weise zur Krystallisation weiter verarbeitet. Beim Einengen des mit Thierkohle gereinigten Filtrates muss mit grosser Vorsicht verfahren werden (43), da die neutrale Lösung des Laktons in Folge Uebergangs in die freie Säure leicht sauer wird und die Krystallisation ausbleibt.

Die freie Glukuronsäure wirkt stark reducirend, ist rechtsdrehend und gährungsunfähig, Diese letztere Eigenschaft besitzen auch die gepaarten Glukuronsäuren. Im übrigen reduciren sie nur theilweise Fehling'sche Lösung und drehen die Ebene des polarisirten Lichtes nach links.

Ueber das Schicksal der Glukuronsäure im Organismus liegen höchst interessante von Paul Meyer (44) am Kaninchen angestellte Versuche vor. 5 g glukuronsaures Natrium, per os oder subcutan gegeben, wurden glatt zerstört. Bei grösseren, in gleicher Weise verabfolgten Dosen von 15—19 g gingen die Versuchsthiere an Oxalsäurevergiftung unter gleichzeitiger Anhäufung derselben in der Leber zu Grunde. Bei der grossen Giftigkeit und der allgemein anerkannten Unzerstörbarkeit dieser Substanz ist es jedoch wahrscheinlich, dass nur ein Theil der Glukuronsäure seinen Weg über die Oxalsäure einschlägt. Wurden grössere Mengen Glukuronsäure namentlich subcutan eingeführt, so verband sich ein Theil mit Jndol und Phenol, ein anderer Theil ging ungepaart in den Urin über und bot somit die interessante Thatsache, dass hier zum ersten Male freie Glukuronsäure im Harn beobachtet wurde.

In Anbetracht der ziemlich schwierigen Beschaffung des Rohmaterials und der immerhin nicht leichten Darstellung der Glukuronsäure beschränkte ich meine Untersuchungen ohne vorangegangene Vorversuche am Gesunden auf den Diabetiker.

Schwerer Diabetiker, 28 Jahre alt, erhält früh $^3/_4$7 Uhr 13,5 g Glukuronsäureanhydrid. Der Urin wird in einzelnen Portionen, früh 7—1 Uhr Mittags, 1—4 Uhr Nachmittags, 4—8 Uhr abends, 8—7 Uhr morgens und 7—7 Uhr abends vergohren, auf Dreh- und Reductionsfähigkeit geprüft, im Vacuumapparat auf $^1/_4$—$^1/_5$ Vol. eingeengt und nach der Fällung durch Bleiacetat nochmals polarisirt. In keiner dieser Portionen wurde weder eine Ablenkung im Polarimeter noch Reduction von Kupferoxyd in alkalischer Lösung beobachtet. Es zeigte somit dieser Versuch, dass eine vollkommene Zerstörung der Glukuronsäure beim Diabetiker der schweren Form stattgefunden hatte.

Anmerkung 6. Herr Emil M. wurde am 2. Februar 1905 mit stark positiver Eisenchloridreaction und ca. 7 pCt. Zucker in die Klinik aufgenommen. Angeblich erst Anfangs December 1904 ziemlich plötzlich mit vermehrtem Durst- und Hungergefühl und starker Urinabscheidung erkrankt, wurde der Pat. in Folge schnell eintretenden Kräfteverfalls der Klinik überwiesen.

Das (45) salzsaure Glykosamin (= Chitosamin) $C_6H_{13}NO_5$, dem wir nunmehr unsere Aufmerksamkeit zuwenden, dreht nach rechts, ohne dabei gährungsfähig zu sein. Mit Natronlauge und Kupfersulfat giebt es eine tiefblaue Lösung, welche beim Erwärmen reichlich Kupferoxydul abscheidet und nach längerem Erhitzen den (46) für die Zersetzung der Glukosen — unter H_2O-austritt — charakteristischen Caramelgeruch darbietet. Durch diese Eigenschaft ist seine Verwandtschaft zum Traubenzucker gekennzeichnet. Auch ist die Reductionskraft von salzsaurem Glykosamin und Traubenzucker, auf die beiderseitigen Molekulargewichte bezogen, die gleiche (47). Weiter zeigt aber die leicht eintretende



Bildung von NH_3 beim Erhitzen mit Alkali und die N-Entwicklung beim Erwärmen mit Kaliumnitrit, dass wir in dem Chitosamin ein Kohlenhydrat besitzen, in welchem ein Wasserrest durch einen Ammoniakrest ersetzt ist, und das somit ein intermediäres Product zwischen Zucker und Oxy-α-Aminosäuren und damit auch zu den Eiweissstoffen bildet.

Seine Konstitution erkannten Emil Fischer (48) und Tafel als $CH_2 . OH . (CHOH)_2 . CH(NH_2) . COH$. Emil Fischer und H. Leuchs stellten das Glykosamin (49) synthetisch aus der δ-Arabinose dar; dabei erhielten sie (50) zuerst δ-Glykosaminsäure und aus Letzterer durch Reduction das δ-Glykosamin (51). Bereits vorher hatte Ruff gelehrt, die aus den Aldohexosen durch Oxydation entstehenden Polyoxysäuren durch weitere Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd und Ferriacetat in Kohlensäure und die entsprechenden Aldopentosen überzuführen, u. a. auch die Entstehung (52) der Arabinose aus der Glukonsäure

$$\begin{array}{l} COOH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CH_2OH \end{array} + O = \begin{array}{l} CH = O \\ | \\ CHOH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CH_2OH \end{array} + CO_2 + H_2O.$$

Damit war der Weg von Traubenzucker zum Glykosamin gewiesen. Seine Configuration haben Emil Fischer und H. Leuchs bewiesen.

$$\begin{array}{ccccccccc} & & H & & H & & OH & & \\ & & | & & | & & | & & \\ CH_2OH & — & C & — & C & — & C & — & CH(NH_2)—COH \\ & & | & & | & & | & & \\ & & OH & & OH & & H & & \end{array}$$

Für unsere Versuche stellten wir das Glykosamin, im Wesentlichen der von Ledderhose (53) gegebenen Vorschrift folgend, her: Hummerschalen wurden wiederholt mit verdünnter Salzsäure behandelt und durch Auswaschen nach Möglichkeit von Calciumcarbonat, Speiseresten und anderen Verunreinigungen befreit. Alsdann in kleine Stücke geschnitten und unter Wiederholung derselben Procedur von den letzten Resten kohlensauren Kalkes unter fliessendem Wasser im Siebe befreit, werden dieselben auf siedendem Wasserbade mit concentrirter Salzsäure bis zur beginnenden Krystallausscheidung abgedampft und unter gutem Umrühren langsam abgekühlt. Von dem gewonnenen Krystallbrei wird abgesaugt und derselbe wiederholt mit kleinen Mengen Wasser nachgewaschen. Wiederholtes Umkrystallisiren aus heissem Wasser und Reinigen mit Thierkohle ergab ein vollkommen aschefreies Product mit dem für salzsaures Glykosamin erforderlichen Stickstoffgehalt, ohne dass noch eine weitere Behandlung der Substanz, wie sie Tiemann vorschreibt, erforderlich war.

Bei unseren Untersuchungen beschränkten wir uns darauf, den gewonnenen Urin auf Reductionsfähigkeit und Drehung vor und nach der Vergährung zu untersuchen, ohne weiter auf die Art der Oxydationsproducte und deren Gewinnung einzugehen. Auch die Frage der Glykogenbildung können wir an dieser Stelle nicht berücksichtigen. Soviel aber scheint aus den Untersuchungen (54) Fabian's hervorzugehen, dass echte Glykogenbildner nur diejenigen Zuckerarten sind, welche mit Hefe alkoholische Gährung eingehen und gleichzeitig nur schwer in den Harn übergehen. Fassen wir die Resultate Fabian's zusammen, so fand er beim Kaninchen keine durch Glykosamin bedingte Glykogenbildung, eine völlige Oxydation nach per os eingeführten kleinen Dosen bis zu 3 g, eine theilweise Ausscheidung nach Gaben von 15—20 g und eine nahezu vollständige Wiedergewinnung von subcutan eingeführten 2—3 g gelöster Substanz.

Meine am gesunden Menschen und Hunde gewonnenen Resultate sind nun folgende: Ein kräftiger Mann und ein mittelkräftiges Mädchen zeigten nach 20, 30, 40, 50 g salzsaurem Glukosamin keine Drehung und keine Reduction im Urin. Ein kleiner Pudel gab nach 20 und 30 g eine Drehung des Urins von + 0,3 und 0,4—0,5. Anders verhielten sich auch nicht zwei Diabetiker und ein künstlich diabetisch gemachter Hund:

1. Mittelschwerer, 48 Jahre alter Diabetiker, cfr. Anmerkung 1, Verabfolgung von 20, 30, 40, 50 g salzsaurem Glykosamin in 3 tägigen Intervallen. Der vergohrene Urin zeigt keine Spur Drehung, noch Reduction.

2. Schwerer Diabetiker, 37 Jahre alt, cfr. Anmerkung 5, mit stark positiver Eisenchloridreaction erhält 25 g salzsaures Glykosamin. Der Urin zeigt nach der Vergährung weder Drehung, noch Reduction.

3. Pankreasexstirpirter Hund erhält 20 g in Wasser gelöst, per Schlundsonde, 3 Tage später bei gleichbleibender Zuckerausscheidung nochmals 30 g. Der vergohrene Urin zeigte im ersten Falle + 0,3, im zweiten nahezu + 0,5 Drehung. Legt man diesem Resultate die Beobachtung zu Grunde, dass man mit einer 5,05 proc. Lösung salzsauren Glykosamins eine Rechtsdrehung von 6,6 pCt., auf Traubenzucker berechnet, erhält, so hätte demnach der gesunde wie der diabetische Hund nahezu 7 g von den 30 g eingeführter Substanz im Urin wieder verloren. Auf jeden Fall aber besteht kein Unterschied in Bezug auf oxydative Leistungsfähigkeit gegenüber dem Glykosamin zwischen Gesunden und Diabetikern.

Gleichsam die Ausgangssubstanz (55) für das niedrigste Glied der Zuckerarten ist die Weinsäure

$$\begin{array}{l} CHOH \cdot COOH \\ | \\ CHOH \cdot COOH, \end{array}$$

die durch Oxydation in die Dihydromaleïnsäure übergeht, welche in wässriger Lösung glatt in Kohlensäure und Glykolaldehyd zerfällt.

$$C_4H_4O_6 = 2\,CO_2 + C_2H_4O_2.$$

Ein Nebenproduct (56) ferner bei der Oxydation des Traubenzuckers, schliesst sich die Besprechung der d-Weinsäure hier am besten an, weil sie durch directe Oxydation der d-Zuckersäure mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung gewonnen wird (57).

$$\begin{array}{l} \quad\quad\quad\quad\;\; \text{H}\;\;\text{H}\;\;\text{OH}\;\;\text{H} \\ \text{COOH}\cdot\dot{\underset{\cdot}{\text{C}}}\cdot\dot{\underset{\cdot}{\text{C}}}\cdot\dot{\underset{\cdot}{\text{C}}}\cdot\dot{\underset{\cdot}{\text{C}}}\cdot\text{COOH} + 4\,\text{O} \\ \quad\quad\quad\quad\;\; \text{OH}\;\text{OH}\;\;\text{H}\;\;\text{OH} \end{array}$$

$$\begin{array}{l} \quad\quad\quad\quad\;\; \text{H}\;\;\text{OH} \\ = \text{COOH}\cdot\dot{\underset{\cdot}{\text{C}}}\cdot\dot{\underset{\cdot}{\text{C}}}\cdot\text{COOH} + 2\,CO_2 + 2\,H_2O. \\ \quad\quad\quad\quad\;\; \text{OH}\;\;\text{H} \end{array}$$

Nachdem **Happel** unter v. **Mering** festgestellt hatte, dass der diabetische Organismus die ausserhalb des Körpers nur durch sehr energische Oxydationsmittel zerstörbare Bernsteinsäure bis auf geringe, im Aetherextract nachweisbare, Spuren vollkommen verbrannte, und auch von mir bei einem schweren Diabetiker nach Darreichung von 40 g durch Natronlauge beinahe neutralisirter, Bernsteinsäure im Urin nur Spuren wiedergewonnen werden konnten, lag die Vermuthung nahe, dass auch die Weinsteinsäure

$$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ | \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ | \\ \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$$

einer völligen Oxydation anheimfiele. Diesbezügliche, am diabetischen Organismus ausgeführte Untersuchungen bestätigten vollkommen diese Vermuthung.

Die Methode, deren wir uns für die quantitative Bestimmung der Weinsteinsäure bedienten, ist die von Dr. K. **Windisch**: „Die chemischen Untersuchungen des Weines" angegebene.

Er versetzt 100 ccm Wein mit 2 ccm Eisessig und etwa 3 Tropfen einer 20 procentigen Kaliumacetatlösung. In dieser Mischflüssigkeit werden möglichst vollständig 15 g KCl gelöst und 15 ccm 95 proc. Alkohol hinzugefügt. Auf intensives Reiben mit dem Glasstabe erfolgt alsbald die Ausscheidung von Weinstein, die in den nächsten Stunden eine vollständige wird. Der Niederschlag wird nach etwa 15 Stunden mit der Wasserstrahlpumpe abgesaugt und wiederholt mit nur wenigen ccm einer Lösung von

15 g KCl
20 ccm 95 proc. alcoh.
100 ccm aqu. dest.

nachgewaschen, bis die Flüssigkeit, welche abläuft, säurefrei ist. Ebenso müssen die etwa noch im Becherglase haftenden Weinsteinreste mit derselben Spülflüssigkeit auf das Filter gebracht werden. Der nunmehr vollständig auf das Filter gebrachte Niederschlag wird mit siedendem

alkalifreien destillirten Wasser zurückgespült, und die erhaltene, bis zum Kochen erhitzte Lösung in der Siedehitze mit $\frac{N}{4}$ - NaOH - Lösung unter Anwendung möglichst empfindlichen blauvioletten Lakmuspapieres titrirt. Diese Methode liess sich ohne weiteres, nachdem Vorversuche mit dem Harn zugesetzten Portionen von Seignettesalz angestellt waren, bei Urinuntersuchungen verwenden.

Verabreichte ich zunächst Gesunden Dosen bis zu 50 g Weinsteinsäure, die zu etwa $^9/_{10}$ mit Alkali neutralisirt war, so trat alsbald alkalische Reaction im Urin auf und beim Ansäuern desselben mit Essigsäure eine enorme Kohlensäureentwicklung. Einzelne diarrhoische Stühle. Aus dem Harn liessen sich durchschnittlich 0,5—2,0 g Weinsteinsäure wiedergewinnen. Aehnlich fielen die Untersuchungen beim schweren Diabetes aus.

1. Patientin mit 7,2 pCt. Zucker und positiver Eisenchloridreaction nahm 44,5 g Weinsteinsäure, von denen nahezu 40 g mit Natronlauge neutralisirt waren, in wässeriger Lösung, innerhalb $^1/_4$ Stunde, In der 24 stündigen, stark alkalisch reagirenden Urinmenge wurden 1,98 g unverbrannter Säure wiedergefunden.

Anmerkung 7. Frau Berta F., 46 Jahre alt, wurde am 16. October 1902 in die Klinik aufgenommen. Vor 13 Jahren mit Gehstörungen gelegentlich einer Schwangerschaft erkrankt, die theilweise wieder zurückgingen, bei erneuter Schwangerschaft exacerbirten und die Kranke für lange Zeit an das Bett fesselten, bemerkte Pat. seit $^3/_4$ Jahren vermehrtes Urinlassen, Hunger- und Durstgefühl und zunehmende Abmagerung.

Die klinische Beobachtung ergab eine abgelaufene Osteomalacie und eine schwere Form bei Diabetes mit andauernd starker Eisenchloridreaction, die in keiner Weise durch Opiate oder Aenderung der Diät sich beeinflussen liess.

2. Pankreasoperirter diabetischer Hund, mit 10 g zu etwa $^4/_5$ mit Natronlauge neutralisirter Weinsteinsäure gefüttert. Nach 3 Stunden Auffangen der ersten Urinportion, in die etwa $2^1/_2$ Stunden nach der Säureaufnahme hineingebrochen war. Dieser Harn enthielt 2,6 g Weinsteinsäure.

Eine zweite Portion Harn, welche, ohne dass wieder Erbrechen erfolgte, aufgefangen wurde, enthielt nur Spuren, nicht quantitativ mehr nachweisbarer Mengen von Weinsteinsäure.

3. Derselbe Hund erhält einige Tage später, als die Zuckerausscheidung im Harn noch unverändert geblieben war, 20 g zu $^4/_5$ neutralisirter d-Weinsäure. Innerhalb 30 Stunden wurden 5,1 g unverbrannter Säure, nach dieser Zeit nicht die Spur Weinsteinsäure mehr ausgeschieden.

Dieser Versuch stimmt in seinem Ergebniss vollkommen überein mit von anderer Seite (58) gemachten Beobachtungen am normalen Hunde, wo 25,6 bis 29,3 pCt. der gefütterten Säure wieder gewonnen wurden. Beide Versuche aber (2 und 3), mit einander verglichen, lehren, und diese Thatsache liess sich auch von mir am normalen Hunde beweisen, dass die plötzliche Ueberschwemmung des Organismus mit schwer verbrennlichem Material zu unoxydirten Mengen des verfütterten Körpers

führen kann, während schon einige Stunden später kaum mehr auffindbare Spuren unverbrannter Weinsäure nachweisbar waren.

Ferner stehen diese Beobachtungen auch im Einklang mit den von Salkowski (59) gemachten Erfahrungen über das Verhalten organischer chemischer Verbindungen im Organismus. Er unterscheidet 3 Gruppen, Verbindungen ohne, zweitens mit einer oberen Assimilationsgrenze, doch nicht so zu verstehen, dass der ganze Ueberschuss des zugeführten Materials unverändert ausgeschieden würde, und schliesslich Körper mit einer auffallend niedrigen Oxydationsgrenze, zu denen z. B. das Phenol und seine Derivate gehören. In eine der beiden ersten Gruppen gehören im Allgemeinen die Nährstoffe, ausserdem aber auch eine ganze Reihe von organischen, besonders pflanzlichen Säuren, so auch in die 2. Gruppe, wenigstens für den Hund, die Weinsteinsäure.

Dass selbst der schwere Diabetiker dieselbe in gleicher Weise und in gleich grossen Mengen zerstört wie der Gesunde, geht aus meinen Untersuchungen zur Evidenz hervor. Sie stehen in vollem Einklang mit den Beobachtungen anderer Autoren, dass die leicht oxydirbaren organischen Säuren selbst vom schwersten Diabetiker verbrannt werden: Strauss (60) verfütterte grosse Mengen Citronensäure, Weintraud (61) 20 g milchsaures Natrium, Minkowski (62) bei einem Pankreashunde 10 g β-oxybuttersaures Natrium. Sämmtliche genannte Verbindungen wurden zu CO_2 verbrannt und traten im Urin als kohlensaures Alkali bis zur Alkalescenz des Urins auf.

Hatte ich bisher nur Körper untersucht, deren Verwandtschaft zum Traubenzucker leicht bewiesen werden konnte, indem sie sämmtlich bis zu einem gewissen Grade Oxydationsproducte desselben waren, so sind die verwandtschaftlichen Beziehungen des Salicylaldehyds und des Vanillins zur Glykose nur noch durch ihre Aldehydnatur gegeben. Beide Verbindungen aber werden unserem Interesse dadurch näher gebracht, dass sie durch Reduction in die betreffenden Alkohole übergeführt werden, die sich mit Traubenzucker zu sogenannten Glykosiden (64) vereinigen. Der Salicylaldehyd wird zu Saligenin reducirt, das neben Glykose ein Spaltungsproduct des Salicins (65) ist, während Vanillin das Oxydationsproduct des Coniferylalkohols ist, der sich mit Dextrose zu Coniferin (66) vereinigt.

$$\underset{\text{Salicylaldehyd.}}{OH \cdot C_6H_4 \cdot CHO} + 2H = \underset{\text{Saligenin.}}{OH \cdot C_6H_4 \cdot CH_2OH}$$

$$\underset{\text{Salicin.}}{C_{13}H_{18}O_7} + H_2O = \underset{\text{Saligenin.}}{C_7H_8O_2} + C_6H_{12}O_6$$

$$\underset{\text{Coniferylalkohol.}}{C_{10}H_{12}O_3} + O_6 = 2H_2O + 2CO_2 + \underset{\text{Vanillin.}}{C_6H_3(OH)(O \cdot CH_3) \cdot COH}$$

$$\underset{\text{Coniferin.}}{C_{16}H_{22}O_8} + 2H_2O = \underset{\text{Coniferylalkohol.}}{C_{10}H_{12}O_3} + C_6H_{12}O_6 + H_2O$$

Der Salicylaldehyd, $C_6H_4 \cdot OH \cdot COH$, wurde zuerst von Schmiedeberg (67) bei seinen Studien über die Oxydationsfähigkeit thierischer

Gewebe verwendet. Digerirte er dieselben bei genügendem Luftzutritt mit jenem, so erfolgte alsbald der Uebergang des Salicylaldehyds in die betreffende Säure. Abelous (68) und Biarnès und weiterhin Salkowski (69) haben die Bildung von Salicylsäure aus dem Salicylaldehyd benutzt, um an der Menge der in einer bestimmten Zeiteinheit gebildeten Salicylsäure die Intensität der Oxydationsenergie der einzelnen Gewebe zu messen. Ebenso verwendeten auch Spitzer (70) und Medweden (71) den Salycylaldehyd für ihre Studien über die oxydativen Leistungen der verschiedenen Organe. Da jedoch Untersuchungen am lebenden Körper nicht vorlagen, so führte ich erst diese aus, bevor ich mich dem Diabetiker zuwenden konnte. Hierbei schien mir der Salicylaldehyd aus zwei Gründen am geeignetsten: einmal liess sich am leichtesten eine exacte quantitative Methode für die Bestimmung des etwaigen Oxydationsproductes finden, dann aber konnten Mengen bis zu 5 g ohne die geringste Schädigung verfüttert werden. Allen Untersuchungen wurden Probebestimmungen mit dem Harn zugesetzten, genau abgewogenen Mengen Salicylaldehyds, bezw. Salicylsäure vorausgeschickt.

Der Aldehyd wurde in einigen Kubikcentimetern Alkohol gelöst und mit einer Emulsion von Rothwein, Gummi arabicum und etwas Saccharin, gründlich durchgeschüttelt, verabfolgt. Auf diese Weise, direct nach der Mahlzeit gegeben, wurde der höchst widerwärtige brennende Geschmack nahezu beseitigt und das überaus lästige Aufstossen gemildert.

Zur Bestimmung des einer beliebigen Portion Urins zugesetzten Salicylaldehyds wurde der alkalisch gemachte Harn bis auf etwa ein Drittel seines Volumens in eine Vorlage abdestillirt, der Rückstand mit Wasser übergossen und nochmals destillirt. Die Destillate wurden vereinigt, mit Soda (72) und salzsaurem Hydroxylamin versetzt, nach 24stündigem Stehen schwach mit Salzsäure angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt. Nach Abdunsten des Aethers, Abpressen des Rückstandes und Umkrystallisiren des gewonnenen Salzes aus einem Gemisch von Benzol und Ligroïn $\overline{aa}$ wurde das reine Salicylaldoxim, $C_7H_7NO_2$, mit einem Schmelzpunkt von 57° C. erhalten. Eine qualitative Prüfung mit Eisenchloridlösung giebt noch bei einer Verdünnung des Salicylaldehyds mit ca. 100000 Theilen Urins oder ca. 200000 Theilen dest. Wassers eine deutlich blauviolette Färbung. Dieselbe (73) schwindet jedoch sofort, wenn man eine Probe dieser gefärbten Lösung mit der halben Menge Chloroforms gut durchschüttelt, kehrt aber sofort beim Zusatz von Salicylsäure wieder.

Um die Salicylsäure zu bestimmen, wurde der mit Natr. salicylicum versetzte Harn bei alkalischer Reaction zu einem dünnen Syrup eingedampft, mit Salzsäure stark angesäuert und mit einem Trockengemisch von

Kaolin 15,0
Natr. sulf. sicc. 10,0

gründlich verrieben, über H_2SO_4 getrocknet und am nächsten Tage im Extractionsapparat 6 Stunden lang mit Aether extrahirt. Durch Lösen des Verdunstungsrückstandes in Alkali, Wiederausfällen durch Salzsäure und etwa 2—3malige Wiederholung dieser Procedur liess sich die Sali-

cylsäure mit einem kaum in Betracht kommenden Gewichtsverlust rein gewinnen.

Bei meinen Versuchen konnte ich beide Methoden derart vereinigen, dass das Destillat auf Aldehyd untersucht und im Kolbenrückstand die Bestimmung der Salicylsäure vorgenommen wurde.

Beim diabetischen Harn empfahl es sich, die Bestimmungen an zwei getrennten Urinportionen vorzunehmen, auf Aldehyd am unvergohrenen, auf Salicylsäure an einem der Hefegährung unterworfenen Harn, um die Aetherextraction zu erleichtern.

Den Untersuchungen am Diabetiker schickte ich einige Versuche am normalen Individuum voraus. Ich selbst nahm 5 g Salicylaldehyd und 3 Tage später nochmals dieselbe Dosis, in etwas Alkohol gelöst und mit Wasser verdünnt. Der Urin gab nach 40 Minuten schwache, nach 60 Minuten starke Eisenchloridreaction (amethystblaue Färbung). Bereits nach 36 Stunden war dieselbe kaum noch angedeutet, nach 48 Stunden völlig verschwunden. In keinem Falle liess sich im Destillate des vorher alkalisch gemachten Urins freier Aldehyd nachweisen. Dagegen liess sich aus dem Destillationsrückstand in der angegebenen Weise die Salicylsäure gewinnen. Dieselben Resultate erhielt ich bei einer 2. Person mit 5,2 und später nochmals mit 5,3 g Salicylaldehyd in Emulsion verabfolgt.

Versuche am Diabetiker:

1. Mittelschwerer Fall. Verabfolgung von 5,2 g Salicylaldehyd. Vollkommene Oxydation des Aldehyds zu Salicylsäure. Quantitative Gewinnung derselben.

Anmerkung 8. Frau Karoline K. wurde am 30. Juni 1902 in die Klinik aufgenommen. Der Urin wurde bei strenger Diät nicht zuckerfrei. Das Auftreten der Eisenchloridreaction zwang uns zur Verabfolgung von Kohlenhydraten, die zunächst auf 200 g Brod, später auf 100 g bemessen wurden. 2—3 Monate nach der Entlassung aus der Klinik ging die Patientin im Coma zu Grunde.

2. Pankreasexstirpirter Hund mit einem Zuckergehalt von 4,2 bis 5,0 pCt. bei reiner Fleisch- und Fettnahrung, erhält früh 8 Uhr 3,34 g Salicylaldehyd. Im Verlaufe des Nachmittags erfolgt Erbrechen. Der mit dem Erbrochenen verunreinigte Urin enthält Salicylaldehyd. Neuer, sauber aufgefangener Urin enthält keine Spur Aldehyd, sondern nur Salicylsäure. Eine quantitative Bestimmung derselben war natürlich zwecklos.

Einige Tage später bekommt derselbe Hund Frühmorgens 8 Uhr, nachdem am Tage zuvor Nachmittags 2 Uhr die letzte Nahrungsaufnahme stattgefunden hatte, 1,79 g Salicylaldehyd. Der von den ersten 24 Stunden aufgefangene Urin war frei von Aldehyd, gab starke Violettfärbung mit Eisenchlorid; der in den nächsten 24 Stunden aufgefangene Urin, ebenfalls frei von Aldehyd, gab nur noch eine geringe Dunkelfärbung, wenn er mit diesem Reagenz vereinigt wurde.

Es lehren somit unsere Versuche, dass der Diabetiker in gleicher Weise den Salicylaldehyd oxydirt wie der Gesunde.



Die Verbrennung des Salicylaldehyds und des von anderer Seite untersuchten Benzaldehyds zu den entsprechenden Säuren machte es wahrscheinlich, dass auch andere Glieder der Benzolreihe, so das Vanillin, einem gleichen Oxydationsprocess anheim fielen.

$$C_6H_3 \left| \begin{array}{l} COH \\ O.CH_3 \\ OH \end{array} \right. + O = C_6H_3 \left| \begin{array}{l} COOH \\ O.CH_3 \\ OH. \end{array} \right.$$

Vanillin, Vanillinsäure.

Aber noch weitere interessante Merkmale bot das Vanillin. Denn ähnlich wie bei anderen hydroxylirten aromatischen Verbindungen (z. B. Phenol) konnte auch bei ihm, nachdem es wegen seiner Aldehydnatur zur Vanillinsäure oxydirt war, die Ausscheidung in Form einer Aetherschwefelsäure stattfinden. Unter diesem Gesichtspunkt hatte C. Preusse (74) Kaninchen mit Vanillin gefüttert und in 50 ccm Urin die Mengen der ausgeschiedenen Sulfat- und Aetherschwefelsäure mit einander verglichen. Dabei ergab sich eine Abnahme der freien und eine erhebliche Vermehrung der gebundenen Schwefelsäure, ohne dass erstere jedoch zum völligen Verschwinden gebracht werden konnte. Das Verhältniss von Aether- zu Sulfatschwefelsäure, welches vor der Fütterung 1 : 4,2 betrug, war nach derselben 1 : 1,5. Im einzelnen waren die Ergebnisse seiner Untersuchungen folgende:

1. Unverändertes Vanillin geht im Thierkörper nur spurweise in den Harn über und wird, an Schwefelsäure gebunden, ausgeschieden.

2. Vanillin wird zu Vanillesäure oxydirt und verlässt zum geringsten Theil ungepaart, zum weitaus grössten Theil als Aethersäure den Organismus.

Wir setzten diese Studien zunächt am Hunde und am Menschen fort, um dann den Verbleib des Vanillins im diabetischen Organismus zu prüfen.

Zum Nachweis des freien Vanillins (75) wurde in Vorversuchen der alkalisch gemachte Harn mit Aether ausgeschüttelt und der ätherischen Lösung durch Natriumbisulfit der Aldehyd entzogen. Ein Destillationsverfahren war deshalb nicht angängig, weil bei gesteigerter Temperatur eine theilweise Oxydation erfolgte. Ebenso liess auch die Farbenreaktion mit Eisenchlorid im Stich, welche in einer wässrigen Vanillinlösung bereits bei einer Verdünnung von 1 : 2000, im Urin, zumal im dunkel gefärbten, aber schon bei einer Verdünnung von weit unter 1 : 1000 versagte.

Bei den Hauptversuchen wurde derselbe Harn, nachdem er mit Essigsäure wieder angesäuert war, bezw. frischer mit Essigsäure versetzter Urin, zur Aetherausschüttlung etwa vorhandener freier (76) Vanillinsäure verwendet.

Um den Paarling der Aetherschwefelsäure zu gewinnen, wurde nach der von C. Preusse gegebenen Vorschrift verfahren. Erhitzen des Urins mit Salzsäure auf dem Wasserbade; Ausschütteln des abgekühlten Harns mit Aether. Neutralisiren des Verdunstungsrückstandes mit Soda und nochmaliges Ausschütteln mit Aether zum eventl. Nachweis von Vanillin. Ansäuern der von Aether getrennten alkalischen Flüssigkeit mit Schwefel-

säure und Wiederausschütteln mit Aether. Abdunsten desselben, wiederholtes Umkrystallisiren desselben (des Rückstandes) aus heissem Wasser zur Entfernung anhaftender Spuren von Harnfarbstoff.

Versuche mit Anwendung dieser Methoden an mir selber und anderen Individuen mit normalem Urinbefund ergaben nach Fütterung mit 5 g Vanillin als Schüttelmixtur eine völlige Oxydation zu Vanillesäure. Neben Spuren freier Vanillinsäure erschien dieselbe fast ausschliesslich als Aethersäure im Harn wieder. Die Schmelzpunkte schwankten zwischen 204 bis 206° C. Exact quantitative Bestimmungen lassen die angegebenen Methoden nicht zu, da geringe Mengen der Vanillinsäure beim Aus- und Umkrystallisiren verloren gehen.

1. Mittelschwerer Diabetes (cfr. Anmerkung 8!) ergab bei einmaliger Fütterung mit 5 g Vanillin und in gleicher Weise bei an 3 hintereinander folgenden Tagen mit je 5 g des Aldehydes gleiches Resultat wie der Gesunde.

Bei den hier angeführten und einer weiteren Reihe von Versuchen machte ich genaue Bestimmungen der Sulfat- und Aetherschwefelsäuren, stellte Vergleiche an zwischen Gesunden und Diabetikern, theils mit, theils ohne Vanillinfütterung, zog auch den Salicylaldehyd heran, konnte aber nie aus dem Verhältniss von Schwefel- zu Aetherschwefelsäure oder aus den Tagesmengen beider bindende Schlüsse ziehen. Diese negativen Befunde durften nicht Wunder nehmen, nachdem bereits von Baumann (77) und Herter darauf hingewiesen war, dass im menschlichen Organismus die Schwankungen so gross sind, dass es kaum gestattet ist. eine Mittelzahl als die normale anzunehmen. F. Müller, Salkowski und von Noorden legten weniger Werth auf die Relation beider Säuren, sondern empfahlen die Beachtung der absoluten Werthe. Vergleichen wir damit die Bestimmungen, welche v. d. Velden über gepaarte Schwefelsäuren angestellt hat, und Tagesschwankungen zwischen 0,094 g und 0,620 g gefunden hat so müssen wir zugeben, dass wir zur Zeit keine obere oder untere Grenze für die normalen Werthe angeben können. Anders beim Hunde.

2. Pankreasoperirter Hund mit 4—5 pCt. Zucker bei reiner Fleischfütterung. Sulfat- zu Aetherschwefelsäure = 12,2 : 1,0. Nach Eingabe von 3 g Vanillin = 3,32 : 1,0. Auch hier war wie beim Zuckerkranken Menschen eine vollkommene Oxydation des Vanillins eingetreten, ohne dass auch nur Spuren des Aldehyds nachgewiesen werden konnten.

Fleischfütterung war erwünscht, um einen möglichst grossen in die Augen fallenden Unterschied des Quotienten A:B (Sulfat-:Aetherschwefelsäure) zu erzielen vor und nach der Vanillinzufuhr. Denn die von Rovighi (78) an einer grösseren Reihe von Hunden angestellten Bestimmungen lehren, dass bei reiner Pferdefleischnahrung das Verhältniss A : B = (10,4 bis 12,6) : 1, bei Ernährung mit Vegetabilien, Brod, Hundekuchen etc. sofort (3,4 bis 1,5) : 1 sich gestaltete.

Kehren wir nach dieser Abschweifung zum Thema zurück, so können wir auch dem Vanillin gegenüber keine Schädigung der oxydativen Kraft des Diabetikers feststellen.



Mit den Ergebnissen der Darreichung von Vanillin mag die Reihe meiner Untersuchungen einen Abschluss finden. Ich habe also, um einen kurzen Ueberblick zu geben, feststellen können, dass die nachfolgenden Körper vom Diabetiker in demselben Maasse wie vom Gesunden zerstört werden:

d-Glukonsäure,
d-Zuckersäure,
Schleimsäure,
Glukuronsäure,
salzsaures Glykosamin,
Bernsteinsäure,
d-Weinsäure,
Salicylaldehyd,
Vanillin.

Was lehren nun diese Versuche? Sie beweisen, dass der Diabetiker in gleicher Weise wie der Gesunde Körper zerstört, die ihrer Aldehydnatur nach verwandtschaftliche Beziehungen zum Traubenzucker haben oder durch ihre chemische Constitution als Oxydationsproducte des Letzteren der Glukosegruppe zugehören.

Es ist somit, wie einleitend hervorgehoben wurde, auf der einen Seite festgestellt, dass die Gesammtoxydation beim Diabetiker nicht geschädigt ist, andererseits haben meine Untersuchungen gezeigt, dass die Oxydation zahlreicher, dem Zucker verwandter Körper und die Oxydation seiner Abbauproducte ohne Schwierigkeiten vor sich geht. Wenn der Diabetiker trotzdem den Zucker nur unvollständig zu zerstören im Stande ist, so muss angenommen werden, dass er die Aufspaltung, die der Oxydation des Zuckers im Organismus voranzugehen scheint, nicht wie ein Gesunder zu leisten vermag. Es fehlt dem Diabetiker gewissermassen die Fähigkeit, den ersten Angriff auf das Zuckermolekül zu unternehmen.

Aller Wahrscheinlichkeit nach beruht die Zuckerzerstörung im Organismus im ersten Grunde auf einem fermentativen Vorgang. Hat das Ferment seine Aufgabe, das Zuckermolekül zu lockern, oder um mich so auszudrücken, aus dem Gleichgewichtszustand zu bringen, erfüllt, dann führt die Oxydation die eingeleitete Arbeit zu Ende.

Für die Auffassung einer fermentativen Mitwirkung bei der Zuckerzerstörung sprechen auch einzelne Beobachtungen früherer Autoren, so z. B. der Nachweis, dass Citronensäure (79) und Milchsäure vom Diabetiker zerstört wird. Nicht unerwähnt soll es bleiben, dass bereits vor 30 Jahren O. Schultzen (80) die Hypothese aufgestellt hat, dass die Zuckerzerstörung im Organismus nicht eine Folge der directen Oxydation sein könne, sondern dass der Zucker vorher fermentativ gespalten werden müsste. Dafür, dass bei der Zuckerzerstörung ein Ferment thätig sein muss, spricht in hohem Maasse der Pankreasdiabetes.

Alles in Allem kommen wir somit zu dem Schlusse, dass der Oxydation der Kohlenhydrate im Organismus eine fermentative Spaltung des Zuckermoleküls vorangehen muss, die beim Diabetiker mehr oder minder unvollständig ist.

Literatur.

1. v. Pettenkofer und C. Voit, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 3. 1867. S. 380ff.
2. C. Voit, Physiol. d. allgem. Stoffwechsels und der Ernährung. 1881. S. 227ff.
3. Leo, Verhandlungen d. Congresses f. innere Medicin. VIII. 1889. S. 354ff.
4. Weintraud und Laves, Zeitschr. f. Chemie. Bd. 19. 1894. Bibliotheca medica. 1893. Heft 1.
5. J. v. Mering, Behandlung des Diabetes mellit. u. insip. in Penzoldt und Stintzing's Handbuch. III. Aufl. Bd. 2.
6. Hammarsten, Lehrbuch d. physiol. Chemie. 1904. S. 83ff.
7. Külz, Diabetes mellitus. 1874.
8. E. Fischer, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 23, 801. 24, 2683.
9. E. Fischer, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 23, 2133.
10. E. Fischer, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 32, 2274. 3672.
11. Posner, Synthet. Method. d. organ. Chemie. 1903. S. 264. 265.
12. E. Fischer, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 23, 2625.
13. E. Fischer, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 23, 377.
14. Beilstein, Handb. d. organ. Chemie. III. Aufl. Bd. 1. S. 825ff. — v. Lippmann, Chemie d. Zuckerarten. 1895. S. 139ff.
15. E. Fischer, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 20, 2358. 3372.
16. E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27, 539.
17. Paul Meyer, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 34, 492.
18. Posner, Synthet. Meth. d. organ. Chemie. 1903. S. 341.
19. Beilstein, Handb. d. organ. Chemie. III. Aufl. Bd. I. S. 851ff. — v. Lippmann, Die Chemie d. Zuckerarten. 1895. S. 165ff. — Sohst und Tollens, Liebig's Annalen. 245.
20. cfr. 19. Beilstein, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 34, 3840ff. — v. Lippmann, Die Chemie d. Zuckerarten. 1904. S. 350ff.
21. E. Fischer, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 27, 382.
22. Kent und Tollens, Liebig's Annal. 227, 222. — Beilstein, Handbuch der organ. Chemie. III. Aufl. Bd. 1. S. 854ff.
23. E. Fischer, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 25, 1247.
24. v. Lippmann, Die Chemie d. Zuckerarten. 1895. S. 372ff. 1904. 719ff.
25. Bülow, Liebig's Annalen. 236. 237.
26. Schmiedeberg, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 3, 422.
27. Beyer, Liebig's Annalen d. Chemie. 155, 257.
28. H. Thierfelder, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 19, 3148.
29. E. Fischer und Piloty, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 24. 522.
30. Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chemie. 1904. S. 99ff.
31. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 29, 256. 32, 518.
32. Hammmarsten, Lehrb. d. physiol. Chemie. 1904. S. 433ff.
33. Schmiedeberg, l. c. cfr. 26.
34. J. v. Mering, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 6, 480. 491. 494.
35. E. Fischer, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 24, 551.
36. Sundwik, Akadem. Abhandlungen. Helsingfors 1886.
37. C. Neuberg, Ergebnisse d. Physiologie. III. 1. Abth. S. 454ff.
38. Paul Meyer, Zeitschr. f. klin. Medicin. 47, 80ff.
39. Hildebrandt, Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. 44, 278.
40. v. Lippmann, Die Chemie der Zuckerarten. 1904. S. 361ff.
41. C. Neuberg, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 33, 3315.
42. C. Neuberg, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 15, 1964.
43. v. Lippmann, Die Chemie der Zuckerarten. 1904. S. 365ff.

44. Paul Meyer, Zeitschr. f. klin. Medicin. 47, 1. 2.
45. v. Lippmann, Die Chemie d. Zuckerarten. 1895. S. 514. 1904. S. 505ff. — H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 33, 223.
46. Georg Ledderhose, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 4, 139.
47. Ferd. Tiemann, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 17, 421ff.
48. E. Fischer und Tafel, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 20, 2569.
49. E. Fischer und Leuchs, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 35, 3787.
50. E. Fischer und Leuchs, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 36, 24.
51. Ruff, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 31, 1573. 32, 550. 3617.
52. Posner, Synthet. Method. d. organ. Chemie. S. 267.
53. H. Thierfelder, Hoppe-Seyler's Handb. 7. Aufl. 1903. S. 205ff. — Beilstein, Handb. d. organ. Chemie. III. Aufl. 3. Bd. 1047. — Georg Ledderhose, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 2, 213. 4, 139. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 19, 1200. 17, 241ff.
54. Fabian, Zeitschr. f. phys. Chemie. 27, 167. — Chatcart, Zeitschrift für physiol. Chemie. 39, 423.
55. v. Lippmann, Die Chemie d. Zuckerarten. 1904. S. 2ff.
56. v. Lippmann, Desgl. S. 350.
57. v. Lippmann, Desgl. S. 353. — E. Fischer und Arthur W. Crossley, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 27, 394.
58. Beilstein, Handb. d. organ. Chem. III. Aufl. Bd. 1. 653ff.
59. E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 32, 393.
60. Strauss-Naunyn, Der Diabetes in Nothnagel's Handbuch. S. 154.
61. Weintraud, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 34, 170.
62. Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 31, 98.
63. Th. Posner, Synthet. Method. d. organ. Chemie. 1903. S. 109.
64. v. Lippmann, Die Chemie d. Zuckerarten. 1904. S. 556ff.
65. v. Lippmann, Desgl. S. 203. 483ff.
66. v. Lippmann, Desgl. S. 202. 485ff.
67. Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 14. 1881. S. 288ff. 379ff.
68. Abelous und Biarnès, Archives de Physiol. norm. et path. VII. 1895. VIII. 1896.
69. Salkowski, Virchow's Archiv. 147. 1897. S. 1ff.
70. Spitzer, Pflüger's Archiv. Bd. 67. 615ff. 71. 596ff.
71. Medwedew, Pflüger's Archiv. Bd. 74. 193ff. 81. 540ff.
72. Beilstein, Handb. d. organ. Chemie. III. Aufl. Bd. 3. S. 66ff. — Dsgl. Bd. 2. S. 1488. — Beilstein, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 16, 1782.
73. Fresenius, Zeitschr. f. analyt. Chemie. Bd. 31. 1891. S. 460.
74. C. Franke, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 4. 209.
75. Beilstein, Handbuch d. organ. Chemie. III. Aufl. Bd. 3. S. 100.
76. Beilstein, Desgl. Bd. 2. S. 1740.
77. Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chemie. 1899. S. 454ff. — L. Herrmann, Handb. d. Physiologie V. 509.
78. Rovighi, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 16. 20ff.
79. Neuchi und Silber, Zeitschr. f. pract. Chemie. 26. 34. 1882.
80. O. Schultzen, Berl. klin. Wochenschr. 1872. No. 35. — Bunge, Lehrbuch d. Physiol. II. Bd. 1901. S. 501.

III.

Die Ueberleitungsstörungen des Säugethierherzens.

(1. Mittheilung.)

Von

Prof. **H. E. Hering** (Prag).

Störungen in der Ueberleitung der Erregung von den Vorhöfen zu den Kammern bezeichne ich als Ueberleitungsstörungen. Diese Bezeichnungsweise entspricht der Entstehungsweise der im Folgenden zu erörtenden Unregelmässigkeiten der Herzthätigkeit, ohne dass der Ausdruck etwas Unbekanntes enthielte.

Kürzer wäre die Bezeichnung Leitungsstörung. Diesen Ausdruck vermeide ich vorläufig aber aus zwei Gründen. Erstens, weil mit dem Begriff der Leitungsstörung beim Herzen die schon zum Dogma gewordene Hypothese, dass es sich um eine Störung eines für sich, unabhängig von anderen sogenannten Vermögen existirenden Leitungsvermögens handelt, schon so innig verknüpft ist, dass man mit der Bezeichnung Leitungsstörung bei Vielen associativ die Vorstellung auslöst, als wollte man von Störungen nur des Leitungsvermögens sprechen.

Zweitens gebrauche ich den Ausdruck Ueberleitungsstörung statt Leitungsstörung deswegen, weil ich damit ausdrücken will, dass wir beim Säugethierherzen nur solche Leitungsstörungen bis jetzt kennen, welche sich auf die Ueberleitung der Erregung vom Vorhof auf die Kammer erstrecken.

Wenckebach[1]) hat in seinem Buche vier Fälle von gestörter Reizleitung unterschieden, welche er alle dahin erklärte S. 84, „dass in diesen vier Fällen auch die Vorkammercontractionen ausfielen". W. meint nämlich, dass in diesen Fällen der Bewegungsreiz nur die allernächst gelegenen Muskelzellen in Erregung versetzt habe. Der Reiz würde nicht oder nicht genügend weitergeleitet. „Dass sich indessen, sagt W. S. 84, diese minimalste, sich auf die Reizerzeugungsstätte beschränkende Contraction nicht im Cardiogramm oder Venenpuls nachweisen lässt, wird niemand wundern." Diese Bemerkung wäre gewiss zutreffend, wenn die Erklärung W.'s für diese vier Fälle richtig wäre. Hätte W. den Venenpuls mit aufgenommen, dann hätte er auch nicht

---

1) Die Arrhythmie etc., Leipzig, W. Engelmann. 1903.

diesen Mangel seiner Methodik durch eine unzutreffende Hypothese zu ersetzen brauchen.

Hier ist auch der Ort auf Folgendes wieder aufmerksam zu machen.

Beim Froschherzen giebt es eine Ueberleitungsstörung zwischen Sinus und Vorhof. Diese Thatsache ist nun schon wiederholt einfach auf das Säugethier- bezw. Menschenherz übertragen worden, ohne dass man sich vorher gefragt hätte, ob es denn etwas Aehnliches beim Säugethierherzen giebt. In der That lässt sich etwas Aehnliches beim Säugethierherzen nicht beobachten, nicht einmal das entsprechende anatomische Substrat ist dafür vorhanden.

Ueberhaupt wird zu viel vom Froschherz schlechtweg auf das Säugethierherz übertragen, eine Bemerkung, von der man heutzutage annehmen sollte, dass sie eine überflüssige sei.

Meine experimentellen Untersuchungen führe ich immer an Säugethieren aus und ich habe auch die Ueberleitungsstörungen, über welche ich am 6. Juli 1901 schon eine Mittheilung[1]) veröffentlichte, am Säugethierherzen studirt.

Diese Mittheilung, welche kurze Zeit nach jener erfolgte, in welcher Straub[2]) im April 1901 seine Studien am Froschherzen veröffentlichte, scheint, beiläufig bemerkt, so ziemlich allen Autoren, welche sich später mit den Ueberleitungsstörungen beschäftigten, unbekannt geblieben zu sein.

Seit jener Zeit habe ich viel Material zum Studium der Ueberleitungsstörungen gesammelt und bin mit ihrer Analyse in letzter Zeit besonders dadurch wesentlich weiter gekommen, dass ich[3]) den Nachweis führen konnte, dass das His'sche Uebergangsbündel thatsächlich die functionelle Verbindung zwischen den Vorhöfen und den Kammern des Säugethierherzens ist, und bei diesen Experimenten gleichzeitig auch beobachten konnte, dass es Ueberleitungsstörungen giebt, welche auf einer Störung der Function des Uebergangsbündels beruhen.

Meine Studien der Ueberleitungsstörungen haben mich gelehrt, dass man sie in zwei Gruppen eintheilen kann, deren jede ich im Folgenden kurz besprechen will.

I. Gruppe der Ueberleitungsstörungen. Der zeitweilige Vs-Ausfall.

Am Säugethierherzen kann man bei Verzeichnung der Vorhofsystolen (Vs) und der Ventrikelsystolen (Vs) unter sehr verschiedenen Umständen beobachten, dass zeitweilig den As keine Vs folgen.

Gaskell hatte auf Grund von Versuchen an Frosch- und Schild-

1) Ueber den zeitweiligen oder dauernden Ausfall von Ventrikelsystolen bei bestehenden Vorhofsystolen. Physiol. Centralbl. H. 7. 1901. Siehe auch Pflüger's Archiv. Bd. 86. S. 581. 1901.

2) Ueber die Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen, suspendirten Froschherzen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 45. S. 346.

3) Nachweis, dass das His'sche Uebergangsbündel Vorhof und Kammer des Säugethierherzens functionell verbindet. Pflüger's Archiv. Bd. 108. Siehe auch Sitzungsbericht der No. 14 Bd. 30 der Prager med. Wochenschrift von der Sitzung am 10. März 1905.



krötenherzen gemeint, dass der zeitweilige Vs-Ausfall auf der zeitweiligen Aufhebung des Leitungsvermögens der den Vorhof und die Kammer verbindenden Muskelfasern beruhe. In dieser Erklärung sind, wie ich in meiner oben erwähnten Mittheilung hervorhob, zwei Annahmen enthalten:

1. dass die Ursache in den Verbindungsfasern zu suchen sei,
2. dass sie in der zeitweiligen Aufhebung nur des Leitungsvermögens jener Fasern liege.

Indem ich von dieser zweiten, vorläufig zu weitgehenden Annahme absah, was ich auch jetzt noch thue, erwähnte ich, dass für die Erklärung jener Erscheinung noch eine Annahme möglich sei, nämlich die, dass die Ursache in dem zeitweiligen Versagen der Ventrikelfasern gelegen sein könne.

Es kam mir nun in den mitgetheilten, an isolirten Kaninchenherzen angestellten Versuchen darauf an, zu prüfen, ob der zeitweilige Vs-Ausfall auf das zeitweilige Versagen der Verbindungs- oder der Ventrikelfasern zurückzuführen sei.

Wie Straub am Froschherzen, so fand auch ich am Kaninchenherzen, dass die Vergiftung des Herzens ausser anderen Erscheinungen auch eine Verlängerung der refractären Phase des Ventrikels bewirkte.

Indem ich es dahingestellt sein lasse, wie Straub sich eigentlich das Zustandekommen des Vs-Ausfalles denkt[1]), bemerke ich, dass in meinen Versuchen alle Beobachtungen sich dahin deuten liessen, dass der zeitweilige Vs-Ausfall auf der Abnahme der Reactionsfähigkeit der Ventrikelmuskulatur beruhe.

Ein Nachweis dafür, welche der beiden oben erwähnten Erklärungsmöglichkeiten die richtige sei, konnte aber deswegen nicht geführt werden, weil die Untersuchungsmethode, welche ich damals zum ersten Male beim Säugethierherzen anwandte, nämlich nach Vergiftung des Säugethierherzens den Grad der Reactionsfähigkeit der Vorhöfe und Kammern mit Hülfe künstlicher Reize zu prüfen, bei den Verbindungsfasern wegen ihrer Unzugänglichkeit nicht anwendbar war.

Nachdem ich jetzt bei den Durchschneidungsversuchen des His'schen Uebergangsbündels beobachtet habe, dass der zeitweilige Vs-Ausfall durch eine Functionsstörung der Verbindungsfasern entstehen kann, ist festgestellt, dass der Vs-Ausfall durch Ursachen hervorgerufen werden kann, deren Angriffspunkt nur die Verbindungsfasern sind.

Damit ist aber noch nicht gesagt, wie der Vs-Ausfall bei einer Vergiftung des Herzens zu Stande kommt, denn bei letzterer gelangt das Gift durch die Herzgefässe zu allen Theilen des Herzens, der Angriffspunkt der pathologischen Ursache ist hier das ganze Herz,

1) Straub sagt, dass die Verlängerung der refractären Phase secundär zu der Verlängerung der Schlagfolge führt, was ich, offen gestanden, nicht verstand; nach mündlicher Aussprache mit Straub kann ich nachträglich (bei der Correctur) hinzufügen, dass Straub den Vs-Ausfall direct auf die Verlängerung der refractären Phase des Ventrikels bezieht.



und wenn wir es nicht mit einem isolirten Herzen zu thun haben, und das ist der auch für den Menschen gültige Fall, dann kommt auch noch die Wirkung des Giftes auf die extracardialen Herznerven mit in Betracht.

Man darf eben nicht vergessen, dass der Vs-Ausfall in Folge Einwirkung desselben Giftes nicht in gleicher Weise beim isolirten und beim nicht isolirten Herzen zu Stande kommen muss.

Ein schönes Beispiel hierfür ist der Vs-Ausfall bei der Erstickung.

Bei Erstickung eines Säugethieres, z. B. durch Aussetzen der künstlichen Ventilation eines curarisirten Thieres, kann man Vs-Ausfall beobachten in Folge dyspnoischer centraler Vaguserregung.

Durchschneidet man die Vagi, dann hört der Vs-Ausfall sofort auf. Lässt man aber die Erstickung weiter gehen, dann kann man in einem späteren Stadium wieder Vs-Ausfall beobachten.

In beiden Fällen ist der Vs-Ausfall durch Erstickung bewirkt, im ersten Falle aber mittelbar durch Einwirkung auf die centralen Vagusendigungen, im zweiten Falle unmittelbar durch directe Einwirkung auf das Herz.

Dieses Beispiel liefert auch gleichzeitig einen guten Beleg für das, was ich[1]) schon öfters betont habe, dass man bei einer Vergiftung, da das Nervensystem empfindlicher ist als der Muskel, zunächst an ersteres denken sollte.

Der Grad der Erstickung, welcher Vs-Ausfall durch dyspnoische Vaguserregung macht, reicht nicht hin, um Vs-Ausfall durch directe Einwirkung auf das Herz zu erzielen. So wird es auch mit anderen Giften sein. Digitalis z. B. ruft Vs-Ausfall am isolirten und am nicht isolirten Herzen hervor. Es wäre nun ein Fehler, den Vs-Ausfall, welchen man beim Menschen unter Digitaliseinfluss beobachtet, ohne Weiteres so zu erklären, wie er am isolirten Herzen zu Stande kommt, während hier vor Allem die Versuche am nicht isolirten Säugethierherzen in Betracht kommen.

Dass Vaguserregung beim Menschen Vs-Ausfall bewirken kann, ist jetzt, wie man aus der folgenden Mittheilung von Dr. Rihl ersehen kann, erwiesen, denn wir konnten durch den Czermak'schen Vagusdruckversuch den Vs-Ausfall hervorrufen bzw. verstärken und den bestehenden Vs-Ausfall durch Atropininjection zum Verschwinden bringen.

Es wäre nun wieder ein Fehler, wollte man, wie das so leicht geschieht, auf Grund dieses Befundes sagen, Vaguserregung ruft beim Menschen Vs-Ausfall hervor, statt zu sagen, Vaguserregung kann beim Menschen Vs-Ausfall hervorrufen, denn es gehört jedenfalls noch ein besonderer Umstand dazu, damit Vaguserregung beim Menschen Vs-Ausfall bewirkt, schon aus dem einfachen Grunde, weil, wie wir uns an der propädeutischen Klinik wiederholt bei gleichzeitiger Venenpulsaufnahme überzeugten, der Czermak'sche Vagusdruckversuch in der Regel, wie beim Säugethierexperiment, Bradycardie, aber nicht Vs-Ausfall bewirkt.

1) Siehe auch S. 21 des Separat, Bemerkungen zur Erklärung des unregelmässigen Pulses. Prag. med. Wochenschr. Bd. 27. 1902. No. 1, 10, 11.



Die Thatsache, dass Vaguserregung Vs-Ausfall beim Menschen bewirken kann, berechtigt uns jedoch, auch in anderen Fällen, z. B. beim Vs-Ausfall unter Digitaliseinfluss, an eine Vaguswirkung zu denken, aber auch hier muss noch ein besonderer Umstand hinzu kommen.

Dieser besondere Umstand ist in unseren Fällen der, dass der Vagus nur, bezw. vorwiegend vermittelst jener Fasern auf das Herz einwirkte, welche Einfluss auf die Erregungsüberleitung haben, daher die Vorhoffrequenz, welche ausserdem eine erhöhte war, keine Herabsetzung erfuhr.

Es giebt somit Vs-Ausfall, welcher sich durch das zeitweilige Versagen der Ueberleitungsfasern erklären lässt, sei es, dass der Vagus, sei es, dass eine auf die Ueberleitungsfasern direct einwirkende Ursache die Reactionsfähigkeit der letzteren herabsetzt.

In einer nächsten Mittheilung werde ich an der Hand von Curven das Zustandekommen des Vs-Ausfalles weiter analysiren. —

Hier seien nur noch folgende Bemerkungen gemacht. Für die Erscheinung des regelmässigen Vs-Ausfalles nach jeder zweiten As gebraucht man auch den Ausdruck „Halbrhythmus“. Dieser Ausdruck ist zu eng, denn der „Halbrhythmus“ ist nur ein besonderer Fall des in der verschiedensten Aufeinanderfolge vorkommenden zeitweiligen Vs-Ausfalles.

Ich betone die verschiedene Aufeinanderfolge, in welcher der zeitweilige Vs-Ausfall vorkommt, auch deswegen, weil Kries[1]) auf Grund von Versuchen an Froschherzen Gewicht darauf gelegt hat, dass der Vs-Ausfall in seinen Versuchen in einem bestimmten Rhythmus erfolgte und dass dieser Rhythmus sich dadurch auszeichnete, dass die Zahl der As sich zu der Zahl der Vs wie 2 : 1, 4 : 1, 8 : 1, 16 : 1 u. s. w. verhielt.

Auf Grund sehr zahlreicher nicht nur vom Säugethierherzen, sondern auch vom Menschenherzen stammenden Curven kann ich leicht zeigen, dass es sich bei diesen nicht so verhält. Der zeitweilige Vs-Ausfall kann in sehr verschiedener, unregelmässiger und regelmässiger Aufeinanderfolge beobachtet werden und bei der regelmässigen Aufeinanderfolge kann sich die Zahl der As zu der Zahl der Vs auch wie 3 : 1 oder 5 : 1 verhalten. Daher ist auch die Bezeichnung „polyrhythmische Herzthätigkeit“ hier nicht gut angebracht, zumal auch nicht das ganze Herz, sondern nur die Kammern diese Aenderung des Rhythmus zeigen.

II. Gruppe der Ueberleitungsstörungen. Die Dissociation.

Ausser der bis jetzt besprochenen I. Gruppe der Ueberleitungsstörungen, bei denen es sich nur um den zeitweiligen Vs-Ausfall handelt, giebt es auch Ueberleitungsstörungen, bei welchen die Erregungsüberleitung gar nicht mehr erfolgt.

Auch bei dieser II. Gruppe der Ueberleitungsstörungen müssen wir

1) Ueber eine Art polyrhythmischer Herzthätigkeit. Du Bois-Reymond's Archiv. 1902. S. 477.



den Angriffspunkt der sie bewirkenden Ursache, bezw. diese Ursache selbst sehr wohl in Betracht ziehen.

Kommt es z. B. bei einer Vergiftung, bei welcher das ganze Herz der Angriffspunkt der Ursache ist, zu einer vollständigen Aufhebung der Ueberleitung, so hat diese eine ganz andere Bedeutung, als wenn sie dadurch entsteht, dass nur das Uebergangsbündel der Angriffspunkt der es ausser Function setzenden Ursache ist.

Während es im ersten Falle zu der bekannten Erscheinung des dauernden Vs-Ausfalles kommt, den wohl jeder Experimentator am absterbenden Herzen schon beobachtet hat, sehen wir, dass im zweiten Falle in Folge der Aufhebung der Ueberleitung eine neue Erscheinung auftritt, nämlich die, dass die Kammern in ihrem eigenen Rhythmus zu schlagen anfangen.

Im ersten Falle würden die Kammern, nachdem das Gift die Erregungsüberleitung aufgehoben hat, wohl auch in ihrem Rhythmus zu schlagen anfangen, wenn sie nicht auch mit vergiftet worden wären; im zweiten Falle, in dem die Ursache nur die Function des Uebergangsbündels aufgehoben hat, können die Kammern, befreit von der Oberherrschaft der Vorhöfe, selbstständig zu schlagen anfangen.

Da der erste Fall dieser II. Gruppe uns hier insofern weniger interessirt, als er in die Klasse der Absterbeerscheinungen gehört, werden wir uns im Folgenden nur mit dem zweiten Fall dieser II. Gruppe beschäftigen, in welcher es zur Ventrikelautomatie kommt.

Kürzlich konnte ich den Nachweis führen, dass die Durchschneidung des His'schen Uebergangsbündels beim Säugethierherzen zur Folge hat:

1. Dass die Kammern seltener als die Vorhöfe, beide aber regelmässig schlagen;
2. dass weder von den Vorhöfen zu den Kammern noch von diesen zu den Vorhöfen eine spontane oder künstlich ausgelöste Erregung übergeht;
3. dass, wie die Vorhöfe, so auch die Kammern automatisch schlagen.

Die Aufhebung der Ueberleitung bewirkt also eine Dissociation der As von den Vs, so dass Erregung des Accelerans oder Vagus nur die Kammern in ihrer Schlagfolge beeinflussen kann, oder, wenn die Vorhöfe und die Kammern gleichzeitig beeinflusst werden, trotzdem die Dissociation bestehen bleibt.

Eine Dissociation konnte ich auch bei jenem menschlichen Herzen beobachten, über dessen Wiederbelebung 11 Stunden nach dem Tode ich auf dem letzten Congress für innere Medicin berichtete.

Man ersieht aus den oben gemachten Angaben, dass ich unter Dissociation etwas ganz Bestimmtes verstehe, und zwar das Schlagen der Vorhöfe und das Schlagen der Kammern je in ihrem eigenen Rhythmus bei aufgehobener Erregungsüberleitung.

Es ist wohl auch verständlich, dass, wenn auch der Vs-Ausfall sowie die Dissociation auf einer Ueberleitungsstörung beruht, die Dissociation doch etwas wesentlich anderes ist, als der Vs-Ausfall, in dem bei der Dissociation die Ueberleitung nicht nur gänzlich aufgehoben ist, sondern

auch die Erscheinung der Kammerautomatie hinzukommt, so dass man wohl berechtigt ist, von zwei Gruppen von Ueberleitungsstörungen zu sprechen.

Wenn nun auch diese zwei Gruppen als solche sehr scharf von einander geschieden sind, so haben sie doch Beziehungen zu einander, und zwar nicht nur dadurch, dass in beiden Gruppen die Ueberleitung eine Störung erfahren hat, sondern auch dadurch, dass die Dissociation sich aus dem Vs-Ausfall entwickeln kann.

Die Frage nach der Entwickelung der Dissociation interessirt uns vor allem für die beim Menschen zu beobachtende Dissociation.

Beim Experiment kann man die Dissociation sozusagen mit einem Schlage bewirken, i. e. durch Zerschneidung des Uebergangsbündels.

Beim Menschen dürfte aber eine so plötzliche Ausserfunctionssetzung des Uebergangsbündels wohl ein nur sehr seltener Fall sein; gewöhnlich wird es sich darum handeln, dass die Erregungsüberleitung mehr allmählich aufhört, wenn es auch immerhin manchmal relativ rasch dazu kommen mag.

Ich stelle mir die Entwicklung der Dissociation dann folgendermaassen vor.

Wenn mehrere Vs hintereinander ausfallen, und die Kammern demgemäss für einige Zeit nicht unter dem Einflusse der von den Vorhöfen kommenden Erregung stehen, wird ihre Automatie hervortreten können und zwar anfangs in nur vereinzelten automatischen Kammerschlägen; je stärker aber die Ueberleitungsstörung wird, je weniger As von den Kammern beantwortet werden, desto mehr wird die Kammerautomatie sich ausbilden können, so dass zu der Zeit, zu welcher es zur vollständigen Aufhebung der Ueberleitung gekommen ist, die Kammern schon in ihrem Rhythmus schlagen.

Bei diesem Uebergang des Vs-Ausfalles in die Dissociation und auch bei vorübergehender Rückbildung der Dissociation in den Vs-Ausfall, was nach meinen Erfahrungen am Säugethierherzen auch vorkommen kann, wird es beim Menschen vielleicht zu vorübergehenden Bewusstseinsstörungen kommen, wie sie bei dem sogenannten Adams-Stokes' Symptomencomplex beobachtet wurden, womit aber nicht gesagt sein soll, dass die Bewusstseinsstörungen bei den Adams-Stokes' Symptomencomplexe immer so zu Stande kommen, denn sie könnten z. B. auch durch starke centrale Vaguserregung hervorgerufen werden, oder auch durch Ursachen, welche, obwohl central angreifend, die Herznerven nicht mit beeinflussen.

Es bedarf überhaupt erst einer Untersuchung, ob die Bradycardie, welche ein Symptom des von Adams und Stokes beschriebenen Symptomencomplexes ist, jene Ventrikelbradysystolie ist, welche wir bei der Dissociation beobachten, mit anderen Worten, ob überhaupt bei jenem Symptomencomplex eine Dissociation vorliegt.

Die Dissociation ist eine Folge der Erkrankung des Uebergangsbündels. Die Erregungsüberlegenheit kann zwar vorübergehend auch durch Vaguseinfluss aufgehoben werden, ob jedoch eine Dissociation durch Vaguserregung hervorgerufen werden kann, möchte

ich vorläufig ganz dahingestellt sein lassen. Wenn Vaguserregung eine Dissociation hervorrufen sollte, dann müsste es sich um eine fast isolirte Erregung jener Vagusfasern handeln, welche die Erregungsüberleitung aufzuheben vermögen.

Da wir nun, wie bei Besprechung der I. Gruppe erwähnt, zeigen konnten, dass Vs-Ausfall durch solch eine isolirte Erregung jener Vagusfasern beim Menschen zu Stande kommen kann, könnte man daran denken, dass auch eine Dissociation auf diese Weise bewirkt werden kann. Würde es sich so verhalten, was ich vorläufig ganz dahingestellt sein lasse, dann dürfte es sich immerhin nur um eine Dissociation vorübergehender Natur handeln.

Dissociationen, welche längere Zeit hindurch (in dem einen Falle der folgenden Mittheilung Jahre hindurch) in ganz gleicher Weise bestehen, beruhen sicher nicht auf Vaguserregung, sondern auf einer Ausserfunctionssetzung der Erregungsüberleitung in Folge einer Erkrankung jener Gegend des Herzens, welche die Erregungsüberleitung vermittelt, i. e. des Uebergangsbündels.

Da man den Ausdruck Dissociation bisher in sehr vager Weise verwendet hat, sei zum Schluss nochmals darauf aufmerksam gemacht, dass hier der Ausdruck Dissociation etwas ganz Bestimmtes und scharf Umschriebenes bedeutet. So ist z. B. jene Unregelmässigkeit, bei welcher der Ausgangspunkt der Ursprungsreize die Atrioventriculargrenze ist, keine Dissociation, denn in solchen Fällen von atrioventriculärer Unregelmässigkeit ist die Schlagzahl der As und Vs dieselbe, die Erregungsüberleitung ist an sich gar nicht gestört, und nur dadurch, dass der Ausgangspunkt der Ursprungsreize in der Gegend der Atrioventriculargrenze liegt, kommt es in diesen Fällen zu einer Verkürzung des Intervalles As—Vs bezw. Vs—As, indem sowohl A vor V als auch V vor A schlagen kann, das Intervall aber immer kürzer ist, als normaler Weise.

Anmerkung bei der Correctur: Es sei hier nachträglich auf eine „Vorläufige Mittheilung über die Physiologie des Herzblocks in Säugethieren“ hingewiesen, welche J. Erlanger in dem am 8. April 1905 erschienenen Hefte des Physiologen Centralblattes veröffentlichte. Seine Resultate über die Abklemmung des His'schen Uebergangsbündels beim Hunde stimmen mit meinen Versuchsergebnissen vollständig überein. Es fehlt bei seinen Versuchen nur der Nachweis, dass die Kammern automatisch schlagen und dass keine Erregungsüberleitung mehr stattfindet.

IV.

Aus der propädeutischen Klinik in Prag.

Analyse von fünf Fällen von Ueberleitungsstörungen.

Von

Dr. **J. Rihl.**

Assistent des Institutes für experimentelle Pathologie.

(Hierzu Tafel II - IX.)

Gegenstand der vorliegenden Mittheilung sind fünf von Herrn Prof. Hering an der propädeutischen Klinik beobachtete Fälle, bei welchen sich Störungen der Ueberleitung der Erregung von der Vorkammer auf die Kammer nachweisen liessen, welche Herr Prof. Hering zur Vermeidung von Missverständnissen nicht Leitungs-, sondern Ueberleitungsstörungen [1]) nennt.

Herr Prof. Hering hat den ersten der hier zu besprechenden Fälle bereits zu Beginn des verflossenen Jahres beobachtet und schon in einer zu dieser Zeit erschienenen Mittheilung (1) (S. 6 des Sep.-Abdruckes) auf seine Bedeutung hingewiesen.

A. Fälle von zeitweiligem Ventrikelausfall.

I.

J. L., 28 Jahre alter Eisengiesser wurde am 15. Januar 1904 auf der prop. Klinik aufgenommen. Er gab an, dass vor $1\,^1/_2$ Jahren sein Unterleib angeschwollen sei, später auch die Beine; während einer längeren Behandlung im Krankenhause habe sich sein Zustand gebessert, sei aber sofort mit der Aufnahme seines Berufes wieder schlimmer geworden.

Die Untersuchung ergab Folgendes:

Hochgradiges allgemeines Oedem, besonders stark an den unteren Extremitäten, an den Bauchdecken und im Gesicht ausgeprägt. Ueber den unteren Partien beider Lungen Schnurren, links auch feinblasiges Rasseln. Herzstoss weder sicht- noch tastbar. Eine absolute Herzdämpfung nicht vorhanden. In der Gegend des Sternalendes der 5. Rippe erscheint der Schall etwas gedämpft. Ueber der Spitze und den Ostien der grossen Gefässe etwas dumpfe, begrenzte Töne. Herzfrequenz 110 in der Minute, regelmässig; Radialpuls ziemlich gross, ein wenig schnellend; Arterie gut gefüllt und gespannt, Blutdruck 112 (Oberarm). An den Jugularvenen schwache Pulsationen. Die Leber überragt um Handbreite den Rippenbogen, die Milz ist an ihrem unteren Pole tastbar.

1) Siehe die vorangehende Mittheilung von H. E. Hering.

In den abhängigen Partien des Abdomens freie Flüssigkeit. Harnmenge vermindert. Im Harn Spuren von Eiweiss; im Sediment zahlreiche Epithelien der unteren Harnwege, spärliche Nierenepithelien und seltene granulirte Cylinder.

Aus dem Decursus entnehme ich folgende für die weitere Besprechung wichtige Angaben:

Die Herzthätigkeit des Patienten war im Anfange seines Aufenthaltes auf unserer Klinik ganz regelmässig.

Patient erhielt, nachdem verschiedene Diuretica keine Wirkung zeigten, am 23. Januar Inf. fol. digitalis (0,8/200, absteigend bis 0,2/200 am 30. Januar). In Folge dessen stieg die Diurese, die Oedeme nahmen ab.

Am 31. Januar zeigte Patient sehr erhebliche Unregelmässigkeiten der Herzthätigkeit. Er erhielt statt Digitalis Coffeïn.

Bereits am nächsten Tage (1. Februar) war die Herzthätigkeit wieder regelmässig und nur, wenn Patient den Athem einige Zeit anhielt (zur Aufnahme des Venenpulses) traten am Ende des Athemstillstandes Pausen auf, während welcher man auch bei der Auscultation über dem Herzen nichts hörte. Sobald die Pausen auftraten, war es dem Patienten nur schwer möglich, den Athem weiter anzuhalten.

Am 2. Februar erhielt Patient, da die Diurese weiter abgenommen hatte, ausser dem Coffeïn neuerdings Inf. dig. (ca. 0,5/200 in absteigender Dosis).

Am 5. Februar wurde die Digitalis-Coffeïnmedication abgebrochen, da Patient über Magendruck und Brechreiz klagte und der Puls sehr unregelmässig war, ähnlich wie am 31. Januar.

Vom 6. Februar erhielt Patient Theocin (3 Pulver à 0,25 täglich). Der Puls blieb weiter unregelmässig, wenn auch nicht in so hochgradigem Maasse.

Am 7., 8. und 9. Februar bot der Venenpuls ein anderes Verhalten als vorher. Schon bei der blossen Inspection konnte man feststellen, dass an der Jugularvene jedem Radialpulse zwei deutliche Einsenkungen entsprachen.

Am 9. Februar wurde das Theocin weggelassen.

Am 11. Februar fanden sich an der aufgenommenen Curve noch einige Unregelmässigkeiten; vom 12. Februar an war die Herzthätigkeit wieder ganz regelmässig.

Vom 22. Februar an wurde dem Patienten abermals Digitalis verabreicht: Inf. fol. dig. 0,5/200 in absteigender Dosis.

Am 26. Februar früh wurden wiederum die bereits einmal erwähnten Unregelmässigkeiten am Ende des Athemstillstandes beobachtet; am Abende waren Unregelmässigkeiten auch ohne Athemstillstand zu beobachten; ebenso in den folgenden Tagen.

Am 28. Februar wurde die Digitalis-Behandlung beendet. Die Unregelmässigkeiten blieben während der folgenden Zeit, in der vorwiegend Diuretin verabreicht wurde, bestehen. Als am 3., 4. und 5. März vorübergehend ein neuerlicher Versuch mit Theocin gemacht wurde, trat die zur Zeit der ersten Theocinmedication bereits erwähnte Aenderung des Venenpulses wieder auf.

Am 12. März war der Puls wieder ganz regelmässig und blieb es, solange der Patient auf unserer Klinik war.

Am 17. März wurde der Patient zur ersten int. Klinik transferirt, wo er am 24. August starb.

Die im pathologisch-anatomischen Institute vorgenommene Section (Secant Dr. Rubesch) ergab folgenden von Herrn Hofrath Chiari uns mitgetheilten Befund:

„Tbc. obsoleta gland. lymph. peribronch. Divert. tractionis oesophagi. Concretio cordis cum pericardio e pericarditide tbc. Tbc. peritonei. Cirrhosis hepatis. Ulcera peptica ventriculi cum haemorrhagia in tractum gastro-intestinalem. Ulcera extr. inferiorum partim in cicatrisatione. Hydrops universalis. Bronchitis cat. chron. Cicatrix probabiliter tbc. in reg. auricul. post. sin. Icterus levis. Decubitus in regione sacrali."

Zum Zwecke der Analyse der Unregelmässsigkeiten, welche die Herzthätigkeit dieses Patienten zeigte, wurden zahlreiche Arterien- und Venenpulscurven aufgenommen. In Ermangelung des Herzstosses konnte die Herzstosscurve nicht verzeichnet werden.

Was die Technik der Aufnahme der Curven überhaupt anbelangt, verweise ich auf die diesbezüglichen Angaben in der Mittheilung von H. E. Hering: Ueber continuirliche Herzbigeminie. Arch. f. klin. Medicin. Bd. 79. S. 178[1]). Hier sei nur die Dimension der Papierschleife angegeben, welche auf dem Kymographion der propädeutischen Klinik rotirt: sie ist 100 cm lang, 16 cm breit. Aus der Angabe, dass von diesem Falle 27 solcher Papierschleifen beschrieben wurden, kann man sich ein Urtheil bilden, wie reichlich das Material ist, auf Grund dessen wir an die folgende Analyse herantreten.

Die Originalcurven wurden in diesem Falle sämmtlich mittelst Durchzeichnen reproducirt. Leider wurden bei dieser Art der Reproduction feinere Details nicht mit der entsprechenden Genauigkeit wiedergegeben.

Es dürfte im Interesse eines besseren Verständnisses sein, wenn wir bei Besprechung der Curven von der chronologischen Reihenfolge absehen und uns zuerst den am einfachsten zu deutenden Unregelmässigkeiten zuwenden.

Fig. 1 (vom 12. Febr.) und Fig. 2 (vom 14. Febr.) zeigt den Arterien- und Venenpuls des Patienten zu einer Zeit ganz regelmässiger Herzthätigkeit. Die Frequenz betrug ungefähr 85. Der Venenpuls zeigt die bekannten drei Wellen: Vorhof (a)-, Carotis (c)- und Kammerstauungs (vs)-Welle.

Fig. 3 zeigt gleichfalls den Venenpuls bei regelmässiger Herzthätigkeit. Wir sehen hier jedoch nur zwei Wellen deutlich ausgeprägt, die a- und c-Welle, der bekannten Erscheinung entsprechend, dass bei frequenter Herzaction die vs-Welle am Venenpulse nicht zum Ausdruck kommt. An einzelnen Stellen ist die vs-Welle als ein der a-Welle vorangehender Knick angedeutet.

Fig. 4—8 bringen jene Unregelmässigkeiten zum Ausdruck, welche sich dadurch kennzeichnen, dass sie erst am Ende eines Athemstillstandes auftraten und bei dem Patienten vom 1.—4. Febr. und vom 26. Febr. bis 1. März beobachtet wurden.

So lange der Arterienpuls regelmässig geht, liegen die Verhältnisse am Venenpuls ähnlich wie in Fig. 3; man sieht zwei Wellen, eine a- und eine c-Welle. Die vs-Welle kommt höchstens hie und da in Form einer der a-Welle vorangehenden kleinen Zacke zum Ausdruck.

Während am Arterienpuls Verlangsamung eintritt, sieht man am Venenpulse Wellen, die vollständig dem Rhythmus der a-Wellen entsprechen. Diejenigen von diesen Wellen, denen eine Carotiszacke folgt, sind eben dadurch ohne Weiteres als a-Wellen gekennzeichnet. Wie hat man die übrigen aufzufassen? Der Umstand, dass dieselben in ihrem Rhythmus den a-Wellen entsprechen, lässt keine andere Deutung zu als die,

1) Wenn der Carotispuls (C) aufgenommen wurde, so geschah dies nicht mit Pelotte, sondern mit Trichter.



dass auch sie a-Wellen darstellen, a-Wellen, die durch Vorhof (A)-Systolen erzeugt werden, denen keine Kammer (V)-Contraction folgt.

Dass sowohl die a-Welle, welche einer A-Systole mit nachfolgendem Kammerausfall entspricht, als auch die a-Welle, die einer einem Kammerausfall folgenden A-Systole angehört, in Gestalt und Grösse von den übrigen etwas abweicht, ist aus den veränderten Füllungs- und Entleerungsverhältnissen ohne Weiteres zu verstehen.

Die am Ende des Athemstillstandes eintretenden Vs-Ausfälle beschränken sich bald nur auf einen, bald erstrecken sie sich auf mehrere Schläge. In Fig. 6 ist sehr schön zu sehen, wie erst nur einer, dann zwei, schliesslich drei Kammerschläge ausfallen.

Besonders hervorgehoben sei, dass die einem Ausfall vorangehende Pulsperiode zuweilen deutlich länger (Fig. 4, 7) ist. Ein Blick auf die Venencurve zeigt die Ursache dieser Verlängerung in einer Vergrösserung der Ueberleitungszeit As—Vs (Vorhofsystole—Ventrikelsystole), die sich an der Venencurve in einer Verlängerung des Intervalles a—c ausprägt. Es geht in diesen Fällen dem Ausfall also eine Vergrösserung der Ueberleitungszeit voran.

Wir kommen nun zu jenen Unregelmässigkeiten, die unabhängig vom Athemstillstand auftraten.

Fig. 9 zeigt eine Unregelmässigkeit des Pulses, die während einer Aufnahme am 26. Februar eintrat und durch einen vereinzelten Vs-Ausfall bedingt ist. Wir sehen, dass der Arterienpuls ziemlich regelmässig ist, etwa 120 in der Minute. Die Unregelmässigkeit besteht darin, dass scheinbar ganz unvermittelt eine lange Pulsperiode auftritt, die jedoch kürzer ist, als es dem Zeitwerth zweier Normalperioden entspricht. Sehen wir jedoch genauer zu, so zeigt auch die, dieser langen Periode vorausgehende, sowie die ihr folgende Periode eine kleine Verlängerung. An der Venenpulscurve sehen wir die a-Wellen in regelmässigem Rhythmus auftreten. Einer a-Welle folgt keine c-Welle; der dieser a-Welle vorangehenden a-Welle folgt c nach einem längeren Intervall, als es dem Durchschnittswerth desselben entspricht; der ihr nachfolgenden a-Welle folgt c in einem kürzeren Abstande als sonst.

Wir haben es hier also mit einem Vs-Ausfall zu thun, dem gleichfalls eine Verlängerung der Uebertragungszeit vorangegangen ist. Die Verkleinerung des Intervalles nach dem Vs-Ausfall ist der Ausdruck der aus dem Experiment bekannten Verkürzung der Ueberleitungszeit nach einer längeren Pause. Die Verlängerung der Ueberleitungszeit vor dem Ausfalle, die Verkürzung derselben nach dem Ausfalle erklärt die Erscheinung, dass die lange Arterienpulsperiode kürzer ist als zwei Normalperioden.

Die Verlängerung der Ueberleitungszeit vor einem Vs-Ausfall erstreckt sich oft nicht auf einen, sondern auf mehrere vorangehende Herzschläge. Ein gutes Beispiel für dieses Verhalten der Uebertragungszeit und der daraus resultirenden Rhythmusänderung des Arterienpulses bietet Fig. 10, welche bei raschem Gang der Trommel aufgenommen wurde. Wir sehen bei a^1 ein sehr kurzes Intervall, bedingt durch den vorangehenden Vs-Ausfall, nach a^2 ein bedeutend längeres, nach a^3 ein noch längeres; a^4 gehört bereits einer A-Systole an, die keine V-Systole mehr auslöst.

Die Veränderungen in der Ueberleitungszeit bedingen oft das Zustandekommen ganz eigenartiger Arterien- und Venenpulscurven, wie wir eine in Fig. 11 mittheilen. Die Arteriencurve stammt hier von der Carotis.

Die Curven sind an der Hand der Bezeichnungen leicht zu verstehen; nur zwei Stellen bedürfen einer Erörterung. Zeichnet man den Beginn der Carotiserhebung auf der Venencurve ein, so fällt sofort auf, dass die Welle durch keinen Carotispuls verursacht sein kann, denn der Carotispuls kommt um einen ganz erheblichen Zeitraum früher, und zwar um so viel früher, dass eine Deutung dieser Welle als vs-Welle ganz gut möglich ist. Die Ursache der hier vorliegenden Verlängerung der Ventrikelperiode ist bedingt durch die namhafte Verkürzung der Ueberleitungszeit nach den vorangegangenen Vs-Ausfällen.

Die zweite Stelle, die in dieser Curve auffällig ist, ist die kleine Carotiszacke c^1, die den Eindruck eines Extrapulses macht. Die Ausmessung ergiebt in der That eine geringe Vorzeitigkeit der diesem Carotispulse vorangehenden a-Welle.

Solche geringfügige Rhythmusänderungen in der Folge der a-Wellen sind bei unserem Pat. sehr häufig zu beobachten und eine solche bedingt im Verein mit dem vorausgegangenen Vs-Ausfall die Kleinheit des hier besprochenen Pulsschlages. Es ist eine wohl bekannte Thatsache, dass nach einer Pause ausser der Leitungsfähigkeit auch die Contractilität zunimmt. Wir sehen daher nach einer Pause der grösseren V-Contraction entsprechend einen grösseren Pulsschlag. Nach einer grösseren Contraction nimmt aber die Reactionsfähigkeit in langsamerer Weise zu und so erklärt es sich, dass ein Reiz, der in dem gewohnten Intervall auftritt, eine kleinere Contraction auslöst, als sie dem vorhandenen Rhythmus entspricht. Dies wird um so mehr der Fall sein, wenn der Reiz, wie hier, auch noch etwas vorzeitig auftritt.

Oft kommt es zu der Erscheinung, dass ganz regelmässig jede zweite Vs ausfällt (Fig. 12, 13). Der Arterienpuls bleibt dabei ganz regelmässig, so dass man durch die Arterienpulscurve allein, zumal die Arterienpulsfrequenz von 75 der durchschnittlichen Normalfrequenz beim Menschen enspricht, gar nicht auf die Möglichkeit des Vorhandenseins einer solchen Ueberleitungsstörung hingewiesen würde. In Wirklichkeit besteht hier eine Vorhoftachysystolie[1]) von 150 pro Minute.

Dass in der Venenpulscurve die der c-Welle folgende Welle wirklich eine a-Welle und nicht eine vs-Welle ist, wofür man sie auf den ersten Blick auch halten könnte, geht erst aus anderen Curven hervor, insbesondere aus solchen Stellen, an denen es sich um den Uebergang von

1) Da es Fälle giebt, in denen nicht das ganze Herz, sondern nur die Vorhöfe oder nur die Kammern abnorm häufig schlagen, der Ausdruck Tachycardie aber die abnorm häufige Schlagfolge des ganzen Herzens ausdrückt, führe ich im Folgenden auf Anregung von Prof. Hering den Ausdruck Tachysystolie ein und werde, wenn nur die Vorhöfe oder nur die Kammern abnorm häufig schlagen, von Vorhoftachysystolie bezw. Kammertachysystolie sprechen, während die Benennungen auriculäre bezw. ventriculäre Tachycardie ausdrücken sollen, dass der Ausgangspunkt der Tachycardie, also der abnorm hohen Schlagzahl des ganzen Herzens, der Vorhof resp. der Ventrikel ist.



der regelmässigen Schlagfolge zum regelmässigen Vs-Ausfall (Fig. 14) oder um mehrfachen Vs-Ausfall (Fig. 15) handelt.

Manchmal kommt es während eines lange Zeit andauernden regelmässigen Vs-Ausfalles nach jeder 2. A-Systole zu der Erscheinung, dass vorübergehend zwei hintereinander folgende A-Systolen keine V-Contractionen auslösen, ohne dass man sonst eine Veränderung in der Curve findet. Nicht selten kann man gerade in diesen Fällen constatiren, dass die zweite der Vorhofsystolen, die keine V-Systole auslöst, vorzeitig erfolgt.

Wir geben hierfür in Fig. 15 ein Beispiel wieder.

Durch Combination der im Vorausgehenden erörterten Formen von Ueberleitungsstörungen kann es zu einem Arterienpuls kommen, wie ihn Pat. auf den Curven vom 31. Januar und 5. Februar (Fig. 16) zeigte. Der Puls war zeitweise regelmässig, ziemlich langsam: zur Zeit eines regelmässigen Vs-Ausfalles nach jeder zweiten A-Systole; zeitweise zeigte er Bigeminus- (Fig. 17) und Trigeminus-ähnliche Unregelmässigkeiten, wenn die Ueberleitung vom Vorhof auf die Kammer zwei- bezw. dreimal hintereinander überging; zeitweise kam es zu Tachycardien, wenn jede A-Systole eine V-Systole auslöste. Fig. 18 zeigt eine solche ganz kurz dauernde Tachycardie.

Weil von Belang für die nachfolgenden Erörterungen sei hier noch hervorgehoben:

1. Dass bei dem Pat. die Ueberleitungszeit eine sehr grosse war und zwar auch dann, wenn keine Unregelmässigkeiten vorhanden waren. Die Grösse der Ueberleitungszeit wurde beurtheilt nach der Grösse des Intervalles zwischen Vorhofwelle und Beginn des Cubitalpulses (a—cb). Es wurde deshalb das Intervall a—cb und nicht das Intervall a—c ausgemessen, da der Beginn des Cubitalpulses sich in den Curven sehr scharf ausprägte, während sich der Beginn der Carotiswelle sich meist nur schwer bestimmen liess. Bei der Ausmessung ergab sich, dass die Grösse des Intervalles mit der Grösse der Vorhoffrequenz zunahm. Auf der Curve vom 31. Januar (Fig. 14, Vorhoffrequenz 125) betrug es da, wo jede A-Systole eine V-Systole auslöste, etwa 0,4 Sekunden.

2. Dass zur Zeit des regelmässigen oder auch unregelmässigen Kammerausfalles (mit Ausnahme der Ausfälle am Ende eines Athemstillstandes) eine Vorhoftachysystolie bestand.

Gehen wir den Bedingungen nach, unter denen es bei dem Patienten zum Vs-Ausfall kommt, so fällt es auf, dass derselbe dann auftrat, wenn der Pat. Digitalis erhalten hatte.

Die Unregelmässigkeiten traten zum ersten Male nach einer achttägigen Digitalisbehandlung auf. Nach Aussetzen dieser Medication beschränkten sie sich auf die Ausfälle am Ende des Athemstillstandes, um bei neuerlicher Digitalisverabreichung wiederum in der anfänglichen Form aufzutreten. Nachdem Digitalis zum zweiten Male ausgesetzt wurde, schwanden nach einiger Zeit auch die Unregelmässigkeiten wieder.

Neuerliche Unregelmässigkeiten traten erst wieder während einer dritten Digitalisbehandlung auf, um einige Zeit nach deren Sistirung wieder zu verschwinden (siehe folgende Tabelle).

Datum der Curven	Vorhoffreq. (aus d. Curven berechnet)	Verhalten der Herzaction	Bemerkung bezüglich der Medication
31. 1.	125	Zahlreiche Vs-Ausfälle, oft regelmässig nach jeder zweiten A-Systole	Vom 23.—30.1. incl. Dig. In dieser Zeit war die Herzthätigkeit stets ganz regelmässig
1. 2.	103	Vs-Ausfall nur am Ende d. Athemstillstandes	
2. 2.	81	" " " " " "	Am 2., 3. u. 4. 2. Dig.
4. 2.	100	" " " " " "	
5. 2.	170	Zahlreiche Vs-Ausfälle	
7. 2.	—	Art der Unregelmässigkeiten wegen des Verschwindens der a-Wellen nicht analysirbar	Am 6., 7. u. 8. 2. Theocin
8. 2.			
9. 2.			
11. 2.	150	Vs-Ausfall regelmässig nach jeder 2. A-Systole	
12. 2.	83	Regelmässige Herzaction	
13. 2.	81		
14. 2.	81		
18. 2.	120		
21. 2.	120		
24. 2.	120		
26. 2. Vm.	120	Vs-Ausfall nur am Ende d. Athemstillstandes	Vom 22.—27.2. incl. Dig.
26. 2 Nm.	120	Vs-Ausfall nicht nur am Ende des Athemstillstandes, sondern auch unabhängig von demselben	
27. 2. Vm.	130	Einzelne Vs-Ausfälle	
27. 2. Nm.	130	Einzelne Vs-Ausfälle; mehrfache Vs-Ausfälle am Ende des Athemstillstandes	
29. 2.	143	Vs-Ausfall nach jeder zweiten A-Systole, mehrfache Ausfälle am Ende des Athemstillstandes	
1. 3.	187	Wie am 29. 2.	
2. 3.	—	Art der Unregelmässigkeit wegen des Verschwindens der a-Welle nicht analysirbar	
3. 3.	176	Vs-Ausfall nach jeder zweiten A-Systole, stellenweise mehrfacher Ausfall	Am 3., 4. u. 5. 3. Theocin
4. 3.	—	Wie am 1. 3.	
6. 3.	—		
8. 3.	150	Einzelne Vs-Ausfälle	
10. 3.	143	" "	
11. 3.	160	Vs-Ausfall nach jeder zweiten A-Systole	
12. 3.	100	Regelmässige Herzaction	

Der Zusammenhang der Unregelmässigkeiten mit der Digitalismedication ist unverkennbar.

Zum Schlusse sei noch in Kürze auf zwei interessante Erscheinungen hingewiesen, die dieser Patient darbot und zwar zunächst auf die zweimal im Verlaufe unserer Beobachtung vorübergehend auftretende Aenderung des Venenpulses (Fig. 19 und 20).

Diese vorübergehende Aenderung des Venenpulses besteht vor allem darin, dass die a-Welle nicht zum Ausdruck kommt. Dadurch wird auch die Möglichkeit benommen, die Unregelmässigkeiten, die während des Bestandes dieser Form des Venenpulses vorhanden waren, entsprechend zu analysiren. Es sei nur erwähnt, dass die vorliegenden Unregelmässigkeiten vermuthlich derselben Art sind, wie die vorher

analysirten, da die Arterienpulscurven ganz ähnlich jenen aussehen, in welchen es zu Ueberleitungsstörungen kam; ganz sicher kann man es, wie gesagt in Folge des Fehlens der a-Wellen nicht aussprechen und nur der Zusammenhang mit dem, was vor und nach dieser Veränderung am Venenpuls zu beobachten war, lässt jene Vermuthung gerechtfertigt erscheinen.

Der Venenpuls hat zu der Zeit, während der keine a-Welle zum Ausdruck kommt, folgende Gestalt: Nach einer kleinen dem Carotispuls entsprechenden Erhebung kommt ein starker Abfall, welchem eine grosse Welle folgt, nach der die Curve wieder ansteigt, um auf einem Plateau zu verharren, an dessen Ende sich die bereits erwähnte kleine, dem Carotispuls angehörige Erhebung befindet.

Die grosse Welle entspricht nach den zeitlichen Verhältnissen ihres Auftretens einer vs-Welle.

Welche Umstände dürfen nun für die Erklärung der Erscheinung, dass an der Venenpulscurve nur die V-Thätigkeit zum Ausdruck kommt und für die Erklärung des der vs-Welle vorangehenden Abfalles herangezogen werden?

Das Fehlen der a-Welle dürfte wahrscheinlich auf eine Schwäche des rechten Vorhofes zurückzuführen sein. Man darf sich vorstellen, dass seine Contractionen zu schwach sind, um an seinem Inhalte eine deutliche Wellenbewegung hervorzurufen.

Der steile Abfall in der Venenpulscurve fällt in die Zeit der Ventrikelsystole. Mackenzie (2) (S. 35) erwähnt, dass zuerst John Hunter darauf aufmerksam gemacht habe, „that the systole of the ventricles would have a tendency to produce a vacuum, and thus expedite the flow of the venous blood into the chest“, kommt aber da, wo er Curven mit derartigem V-systolischen Collaps abbildet (Fig. 237, 238) nicht mehr auf diesen Umstand zurück. Auch in unserem Falle dürfte für die Erklärung des V-systolischen Collapses dieses Moment heranzuziehen sein. So hatte die V-Thätigkeit erst eine Verminderung (V-systolischer Abfall) dann aber eine Steigerung des Druckes im Venensystem zur Folge. Die erstere wäre hervorgerufen durch die Herabsetzung des intrathoracalen Druckes während der systolischen Verkleinerung des Ventrikels, die letztere durch die Hemmung des Abflusses des Blutes aus dem Vorhof nach dem Ventrikel während des Schlusses der Atrioventricular-Klappen.

Die zweite interessante Erscheinung, auf die noch in Kürze hingewiesen werden soll, ist folgende: Der Patient zeigt die bei Pericarditis wohlbekannten, von der Athmung abhängigen Blutdruckschwankungen. Das Ungewöhnliche dabei ist nur das, dass die grösseren Pulse in unserem Falle während der Inspiration auftreten (Fig. 21).

II.

Patient A. P. lag im Juni 1904 und im März 1905 auf der prop. Klinik und kam später noch einigemal ambulatorisch zur Untersuchung.

Bei seiner ersten Aufnahme am 7. Juni 1904 gab er an, vor etwa drei Monaten seien seine Beine und sein Unterleib angeschwollen; er habe oft Herzklopfen be-

kommen und beim Gehen unter Athembeschwerden gelitten. Während seines Aufenthaltes im Krankenhaus habe sich sein Zustand wesentlich gebessert. Früher habe er nie unter Herzbeschwerden zu leiden gehabt; einen Gelenkrheumatismus habe er nicht durchgemacht.

Aus dem am 9. Juni aufgenommenen Status sei Folgendes mitgetheilt:

Herzdämpfung nicht verbreitert. Herzstoss im 5. Intercostalraum etwas innerhalb der Mammillarlinie schwach tastbar. In der Nähe des Sternalendes der 3. und 4. linkseitigen Rippe ist eine wellenartige, dem Herzstoss entsprechende Pulsation sichtbar. Ueber der Herzspitze der erste Ton leise und dumpf, der zweite verstärkt; in der Höhe der 4. Rippe ein erstes Geräusch, zweiter Ton verstärkt; über der Tricuspidalis erster Ton leise und dumpf, zweiter verstärkt; über der Pulmonalis ein erstes Geräusch, zweiter Ton gespalten; über der Aorta erster Ton dumpf, leise, zweites Geräusch.

Herzaction arrhythmisch; 70—80 Herzschläge in der Minute.

Radialpuls von mittlerer Grösse; Arterie gut gespannt und gefüllt.

Blutdruck (Oberarm) 114—116 mm Hg.

Die Leber überragt den Rippenbogen um 2—3 Querfinger.

Kein Ascites, keine Oedeme. Harnbefund normal.

Patient erhielt vom 8.—14. Juni Coffeïn. natr.-benz., vom 15.— 18. Juni Digitalisinfus. Am 17. war auch über der Herzspitze ein deutliches erstes Geräusch hörbar.

Am 21. Juni bekam Patient eine Atropininjection 0,001 g.

Am 22. Juni wurde Patient entlassen.

Am 15. März 1905 liess sich Patient wegen Verschlimmerung seines Zustandes neuerdings im Krankenhaus aufnehmen und kam am 20. März auf die propaed. Klinik.

Hier wurde im Wesentlichen derselbe Befund constatirt wie im Vorjahre. Ueber der Herzspitze war jetzt ein erstes Geräusch und ein zweiter Ton zu hören, über der Herzbasis zwei Geräusche. Während der vorzeitigen Herzschläge hört man nur Töne, keine Geräusche, der erste Ton war lauter.

Blutdruck (Oberarm) 144 mm Hg. Patient hatte unmittelbar vor seiner Aufnahme auf die prop. Klinik Inf. dig. bekommen.

Vom 25.—28. März stand er wieder unter Digitalisbehandlung.

Am 31. März wurde Patient entlassen.

Die Unregelmässigkeiten der Herzthätigkeit des Patienten zeigten während seines ersten und zweiten Aufenthaltes den nämlichen Charakter.

Der Arterienpuls war oft lange Zeit hindurch ganz regelmässig. Es kamen Perioden mit langsamerer Frequenz und grösseren Pulsen und solche mit rascherer Frequenz und kleineren Pulsen vor. Nicht selten war zu beobachten, dass diese Perioden unmittelbar ohne allmäligen Uebergang auf einander folgten. Die regelmässige Folge der Arterienpulse wurde vielfach unterbrochen durch vorzeitige Pulse. Diese vorzeitigen Pulse traten häufig mit einer gewissen Regelmässigkeit auf, so dass hierdurch eine Allorhythmie zu Stande kam. Weiterhin kam es bei dem Patienten zu Tachycardien, während derer sich am Arterienpuls ein deutlicher Alternans ausprägte.

Es erscheint zweckmässig, als Ausgangspunkt der Analyse der Unregelmässigkeiten eine jener Stellen zu wählen, an denen sich an regelmässige Pulse langsamerer Frequenz unmittelbar regelmässige Pulse rascherer Frequenz anschlossen.

Fig. 22 zeigt eine solche Stelle. Es wurde gleichzeitig Arterienpuls, Venenpuls und Herzspitzenstoss[1]) verzeichnet.

Betrachtet man zunächst den Venenpuls, so sieht man, dass den selteneren Arterienpulsen je drei, den häufigeren zwei Venenpulse entsprechen. Die einzelnen Venenpulse zeigen sehr verschiedene Gestalt und Grösse, erfolgen aber ziemlich rhythmisch (s. unten). Am einfachsten ist die kleine, in zwei Zacken gespaltene Welle zu deuten: die erste Zacke ist eine a-Welle, die zweite der der Vene mitgetheilte Carotispuls c.

Man wäre nun geneigt, die der Carotiszacke folgende Welle als vs-Welle aufzufassen, zumal die zeitlichen Verhältnisse einer solchen Deutung ganz entsprechen, und die Periode der häufigeren Pulse als eine Periode normaler Herzaction hinzustellen.

Von diesem Standpunkte aus ist man aber nicht im Stande, die während der langen Pulsperioden am Ventrikel bestehende Unregelmässigkeit zu erklären. Ob man diese als eine rein auriculäre (ganz abgesehen, dass hiermit das Bild des Venenpulses nicht vereinbar wäre), oder als eine ventriculäre Bigeminie mit rückläufig ausgelöster auriculärer Bigeminie auffasst, immer hatte man es mit einer Vorhofextraperiode zu thun, die erheblich kürzer ist, als eine Normalperiode, eine Erscheinung, die bisher noch nie beobachtet wurde und auch allen unseren Vorstellungen über die durch Extrasystolen bedingten Rhythmusänderungen automatisch schlagender Herzabschnitte gänzlich widerspricht.

Auf Grund ähnlicher Erwägungen kann man auch bei der Analyse der übrigen Curven die extrasystolische Natur der Unregelmässigkeiten ausschliessen.

Er erscheint nun sehr naheliegend, die Ursache der Unregelmässigkeiten in einer Ueberleitungsstörung zu suchen und es zeigt sich, dass sich alle vorhandenen Unregelmässigkeiten dieses Falles sehr gut und nur auf eine solche zurückführen lassen.

Kommen wir auf Fig. 22 zurück, so widerspricht der Umstand, dass die Wellen am Venenpuls nicht ganz genau rhythmisch erfolgen, durchaus nicht der Möglichkeit, alle diese Wellen als a-Wellen aufzufassen. Die kleine Verspätung, welche die der Carotiszacke folgende Welle mit Rücksicht auf den geforderten Rhythmus aufweist, lässt sich ganz gut durch das Vorausgehen der Carotiserhebung erklären. Es besteht also hier eine Vorhoftachysystolie mit einer Frequenz von ungefähr 133 Vorhofschlägen in der Minute.

Der Ventrikel beantwortet, wie aus der Herzstosscurve hervorgeht, nicht jede Vorhofsystole. Im Anfange der Curve fällt jede dritte Vs aus, am Ende derselben jede zweite. Hierdurch werden den einzelnen A-Systolen verschiedene Entleerungswiderstände geboten, was in der verschiedenen Grösse der einzelnen a-Wellen zum Ausdruck kommt.

Die Aenderungen in der Grösse der V-Contractionen und in der Dauer der Ueberleitungszeit sind die Folgen des Einflusses des Vs-Aus-

---

1) Da der Herzspitzenstoss sehr schwach war, musste man den Patienten, um eine brauchbare Herzstosscurve zu erhalten, auf die linke Seite lagern.

falles auf die Reactionsfähigkeit der unterhalb des Vorhofes gelegenen Herzabschnitte.

Aus experimentellen Untersuchungen am Säugethierherzen ist bekannt, 1. dass die Reactionsfähigkeit eines Herzabschnittes in einem bestimmten Zeitpunkt um so grösser ist, je länger das zeitliche Intervall zwischen dem Beginn der Contraction des Herzabschnittes und dem betreffenden Zeitpunkt ist; 2. dass die Reactionsfähigkeit nach einer grösseren Contraction sich langsamer wieder herstellt, als nach einer kleineren.

Wir verstehen so, dass während des regelmässigen Ausfalles jeder zweiten V-Systole die V-Contractionen gleich gross, dass während des Ausfalles jeder dritten Systole die nach dem Ausfall kommende V-Systole besonders gross, die ihr folgende — aus doppelten Gründen (Kürze des ihr vorhergehenden Intervalles und Grösse der ihr vorhergehenden Contraction) — viel kleiner ist.

Die letztere Contraction ist hier so klein, dass sie keinen Effect an der Arterienpulscurve erzeugt. Es geht aus diesem Beispiel hervor, dass die Erscheinung, dass eine V-Contraction in Folge ihrer geringen Grösse keinen Arterienpuls macht, nicht nur bei Unregelmässigkeiten extrasystolischer Natur, sondern auch bei durch Ueberleitungstörungen bedingten Unregelmässigkeiten vorkommen kann.

Wir verstehen so weiterhin, dass die Ueberleitungsdauer nach dem V-Ausfall kürzer ist als da, wo kein solcher vorangeht, ferner, dass die Ueberleitungsdauer nach dem Vs-Ausfall nach jeder dritten Vorhofsystole kürzer ist als nach dem Ausfall nach jeder zweiten Vorhofsystole, wiewohl die durch den Ausfall bedingte Pause im ersten Fall kürzer ist, als im zweiten.

Wie durch die Ueberleitungsstörungen nicht nur die Veränderungen im Rhythmus, sondern auch die der Grösse der V-Contractionen und Arterienpulse bedingt werden, geht auch sehr deutlich aus Fig. 23 hervor.

Im Anfange der Curve besteht regelmässiger Vs-Ausfall nach jeder 2. A-Systole. As_1 löst Vs_1, As_3 Vs_3, As_5 Vs_5 aus; As_2 und As_4 gehen nicht über. As_6 geht jedoch über, Vs_6 ist wegen der Kürze des Intervalles Vs_5—Vs_6 gegenüber den Intervallen Vs_1—Vs_3, Vs_3—Vs_5 kleiner als Vs_1, Vs_3 und Vs_5. Vs_7 fällt aus: Vs_8 ist grösser als Vs_5, weil Vs_6 kleiner ist als Vs_3. Vs_9 ist kleiner als Vs_6, weil Vs_8 grösser ist als Vs_5; ebenso ist Vs_{12} kleiner as Vs_9, weil Vs_{11} grösser ist als Vs_8; Vs_{11} ist aber grösser als Vs_8, weil Vs_9 kleiner ist als Vs_6 u. s. w.

Entsprechend der Thatsache, dass Vs_{12} kleiner ist als Vs_9, Vs_9 kleiner als Vs_6, macht Vs_6 und Vs_9 an der Arterienpulscurve noch eine Erhebung. Vs_{12} ist zu schwach, um noch einen Effect zu erzielen.

Gehen wir in dieser Betrachtung weiter, so wird es uns auch in diesem speciellen Falle verständlich, warum der Vs-Ausfall nach jeder dritten A-Systole hier in einen solchen nach jeder zweiten A-Systole übergeht.

Vs_{14} ist noch grösser als Vs_{11}, weil eben Vs_{12} kleiner als Vs_9 ist. Nach der grossen Contraction stellt sich die Reactionsfähigkeit langsamer wieder her und es erscheint begreiflich, dass die nächste Vorhoferregung

die unterhalb des Vorhofes befindlichen Herzabschnitte noch in ihrer refractären Phase findet.

Fig. 24, 25 und 26 zeigen Curven von regelmässigem Vs-Ausfall nach jeder dritten Vorhofsystole (Fig. 24 und 25 Herzstoss und Vene, Fig. 26 Arterie und Vene); Fig. 27 zeigt Curven von regelmässigem Vs-Ausfall nach jeder zweiten A-Systole (Herzstoss, Arterie und Vene).

Fällt jede vierte V-Systole aus, so entsteht am Arterienpuls ein Bild, wie es in Fig. 28 und 29 zu sehen ist. Der Vorhofwelle a_1 entspricht ein grosser Arterienpuls, der Vorhofwelle a_2 und a_4 entspricht an der Arterienpulscurve keine Erhebung. Sehen wir uns die Herzstosscurve in Fig. 28 an, so sehen wir, dass nur auf die Welle a_4 keine V-Contraction folgt, der Welle a_2 entspricht eine Contraction, die aber zu klein ist, um an der Arteriencurve zum Ausdruck zu kommen.

Diese Thatsache durfte man übrigens schon aus der Arterienpulscurve allein vermuthen, da sonst nicht verständlich gewesen wäre, warum der Arterienpuls c_3 nicht grösser ist.

Nach dem Vorausgehenden erkennt man in Fig. 32g bei x ohne Weiteres das Arterien- und Venenpulsbild, wie es durch einen Ausfall nach der fünften A-Systole entsteht.

Wenn eine Zeit lang jede A-Systole eine V-Systole auslöst, so kommt es zu den oben erwähnten Tachycardien (Fig. 30 und 31).

Das Interessante bei diesen Tachycardien ist der Alternans, der sich an der Herzstoss- und Arteriencurve ausprägt.

Es handelt sich hierbei um einen echten Herzalternans[1]) und zwar um jene Form, die zuerst für das Säugethierherz von H. E. Hering (3) beschrieben wurde und die dadurch charakterisirt erscheint, dass die kleinere Contraction der grösseren nach einem längeren Intervalle folgt als die grössere der kleineren.

Auch an der Venenpulscurve ist oft ein Alternans ausgeprägt, in dem man jedoch nicht den Ausdruck eines Vorhofalternans zu suchen hat.

Die verschiedene Grösse der einzelnen a-Wellen in früheren Curven haben wir auf die verschieden grosse Entleerungsbehinderung zurückgeführt, die sich den einzelnen A-Systolen bietet. Auch die den Venenalternans bedingenden Grössenunterschiede lassen sich auf diese Weise erklären.

Aus der Herzstosscurve in Fig. 30 sieht man, dass diejenige A-Systole, die der grösseren a-Welle entspricht, in eine Phase der V-Thätigkeit fällt, in der der V nach seiner vorhergehenden Contraction noch nicht völlig erschlafft ist, während jene A-Systole, welche der kleineren a-Welle entspricht, zu einer Zeit kommt, zu der die vorhergehende V-Contraction bereits völlig abgelaufen ist.

Ob die von F. B. Hoffmann am Froschherzen beobachtete Thatsache, dass ein unter dem Einfluss sehr frequenter Reize stehender Herz-

1) In der Literatur findet sich vielfach die Angabe, H. E. Hering habe das Vorkommen des Herzalternans beim Menschen geleugnet. H. E. Hering hat das Vorkommen des Herzalternans beim Menschen nie geleugnet, sondern seiner Zeit nur darauf hingewiesen, dass der Nachweis desselben noch nicht erbracht sei.

abschnitt vorübergehend im Alternans schlagen kann, eine Thatsache, deren Giltigkeit nach den in unserem Institute vorgenommenen Untersuchungen auch für das Säugethierherz feststeht[1]), herangezogen werden darf, um eine Beziehung zwischen der hohen Vorhoffrequenz und dem V-Alternans anzunehmen, soll erst später in einer aus dem Institute erscheinenden ausführlichen Mittheilung über Alternans erörtert werden.

Die Vorhoftachysystolie des Patienten zeigt eine ziemlich constante Frequenz, meist zwischen 136—143 schwankend.

Im folgenden sollen noch zwei Beobachtungsreihen besprochen werden, welche wir an dem Patienten angestellt haben und die sowohl an sich, als auch mit Bezug auf die Entstehung des Vs-Ausfalles beim Menschen von Bedeutung sind.

Atropininjection. Die erste Beobachtungsreihe bezieht sich auf die Aenderungen der Herzthätigkeit nach einer Atropininjection, die Patient am 21. Juni 1904 erhielt.

Unmittelbar vor der Injection betrug die Vorhoffrequenz 136. Die Vs-Ausfälle erfolgten meist nach jeder dritten A-Systole. Blutdruck (Oberarm) 126—128 mm Hg. 5 Uhr 04 Minuten subcutane Injection von 0,001 g Atropin in wässeriger Lösung.

Von da ab wurde erst nach jeder Minute, später in nur wenige Minuten betragenden Pausen, Curven des Arterien- und Venenpulses aufgenommen. 5 Uhr 06 Minuten Vorhoffrequenz 158, Curven zeigen dieselben Verhältnisse wie vorher. Leichte Erweiterung der Pupillen.

5 Uhr 18 Minuten. Vorhoffrequenz 158. Ausfälle erfolgen längere Zeit hindurch nach jeder fünften A-Systole (s. Fig. 32a).

5 Uhr 19 Minuten. Vorhoffrequenz 158. Vs-Ausfälle nur vereinzelt (s. Fig. 32b)

5 Uhr 23 Minuten. Vorhoffrequenz 154. Kein Vs-Ausfall (s. Fig. 32c).

5 Uhr 42 Minuten. Blutdruck 96.

6 Uhr 26 Minuten. Noch immer dasselbe Verhalten.

6 Uhr 28 Minuten. Vorhoffrequenz 150. Kein Vs-Ausfall.

6 Uhr 45 Minuten. Dasselbe (s. Fig. 32d).

7 Uhr 12 Minuten. Vorhoffrequenz 150. Kein Vs-Ausfall (s. Fig. 32e).

7 Uhr 14 Minuten. Vorhoffrequenz 146. Kein Vs-Ausfall (s. Fig. 32f).

7 Uhr 22 Minuten. Vorhoffrequenz 150. Vs-Ausfälle (s. Fig. 32g).

7 Uhr 48 Minuten. Blutdruck 104.

Arterien- und Venenpulscurven zeigen wieder ein ähnliches Verhalten wie vor der Injection.

Die Atropininjection hat also eine zweifache Wirkung gehabt: Beschleunigung der Vorhoffrequenz und das Verschwinden der Vs-Ausfälle.

Die Beschleunigung der Vorhoffrequenz war nur sehr geringfügig.[2])

---

1) Ich habe in meiner letzten Mittheilung (4) diesbezügliche Curven abgebildet. Taf. II. Fig. 5 u. 6.

2) F. Kraus (5) erwähnt, dass er bei zwei Fällen von Herzunregelmässigkeiten nach Atropininjection keine Beschleunigung auftreten sah.



Sie trat sofort nach der Injection auf, viel früher, als das Verschwinden der Ueberleitungsstörung.

Die nach der Atropininjection aufgetretene Tachycardie ist also nur zum geringsten Theil auf eine Erhöhung der Herzfrequenz, grösstentheils auf die Beseitigung des Vs-Ausfalles zu beziehen.

Mechanische Vagusreizung. Zu der Zeit, in der der Pat. zum zweiten Male auf der prop. Klinik lag, wurden daselbst gerade Untersuchungen über die Wirkung der mechanischen Reizung des Vagus angestellt, wie sie zuerst Czermak (6) vorgenommen hat.

Die mechanische Reizung des Vagus wurde derart vorgenommen dass am Halse da, wo man am vorderen Rande des M. sternocleidomastoideus die Carotis pulsiren fühlt, theils auf die Carotis selbst, theils auf die medianwärts von ihr liegende Gegend mit den Fingern ein Druck ausgeübt wurde.

Nahm man während eines solchen Vagusdruck-Versuches ausser der Herzstoss- oder Arterienpulscurve auch die Venenpulscurve auf, so konnte man sich überzeugen, dass die Vorhofwellen während der Pause an der Herzstoss- und Arterienpulscurve in unverändertem Rhythmus weiter gingen.

Auf Fig. 33 ist Arterien-, Venenpuls und Herzspitzenstoss während Druck auf den Vagus verzeichnet, auf Fig. 34 nur Herzspitzenstoss und Venenpuls.

Mechanische Reizung des N. vagus durch Druck hat also in unserem Falle nicht, wie man erwartet hätte, eine Verlangsamung der Schlagfolge des gesammten Herzens, sondern eine Verlangsamung der Schlagfolge der Ventrikel, eine Ventrikelbradysystolie, bei unverändertem Bestande der Vorhoftachysystolie zur Folge. Diese V-Bradysystolie entsteht dadurch, dass eine Ueberleitung der Erregung vom Vorhof auf die unterhalb desselben gelegenen Herzabschnitte während der Dauer einer Reihe von Vorhofperioden nicht stattfindet.

Es besteht hier eine volle Uebereinstimmung mit den Ergebnissen des Atropinversuches. Ausschaltung des Vaguseinflusses hatte nur eine sehr geringe frequenzbeschleunigende Wirkung, dafür völliges Verschwinden der Ueberleitungsstörung zur Folge. Reizung des Vagus durch Druck hat keine Bradykardie, dagegen infolge Steigerung der Ueberleitungsstörung eine Ventrikelbradysystolie zur Folge.

Ueber andere Vagusdruckversuche bei diesem Pat. siehe weiter unten.

Am 9. Mai 1905 hatten wir Gelegenheit den Pat. wieder zu untersuchen.

Die Percussion ergab denselben Befund wie früher. Bei der Auscultation war ein erstes Geräusch über der Herzspitze zu hören.

Der Arterienpuls war ganz regelmässig, dabei sehr frequent, 137 in der Minute.

Der Venenpuls war sehr stark.

Aus den Curven geht hervor, dass der Vorhoftachysystolie, die auch diesmal die bei unserem Pat. gewohnte Frequenz aufweist, eine V-Tachysystolie entspricht; jede A-Systole löst eine V-Systole aus.

Fig. 35 zeigt wesentlich dasselbe Verhalten wie die bereits besprochenen Curven derselben Art. Nur der Alternans ist auf Fig. 35

nicht in so erheblichem Maasse vorhanden wie auf den früheren Curven.

Während jedoch diese durch die Vorhoftachysystolie ausgelöste Tachycardie während des früheren Aufenthaltes des Pat. auf der Klinik nur immer für mehr oder minder kurze Zeit (meist nur während einiger weniger Vorhofschläge) zu beobachten war, und nur nach der Atropininjection durch längere Zeit anhielt, war diesmal die Tachycardie continuirlich da. Der Pat. verblieb etwa 4 Stunden auf der Klinik und während dieser ganzen Zeit zeigte er dasselbe Verhalten der Herzthätigkeit.

Am 13. Mai stellte sich Pat. wieder vor.

Der Arterienpuls war wiederum regelmässig, aber nicht so frequent, wie am 9. Mai, 92 in der Minute. Die Venenpulsation war deutlich ausgeprägt. Das erste Geräusch war bei der langsameren Herzfrequenz umso deutlicher zu hören.

Die Analyse der aufgenommenen Curven ergab, dass jeder A-Systole eine V-Systole entsprach, also kein Vs-Ausfall vorlag.

Auf Fig. 36 erkennt man, dass an der Venenpulscurve jedem Arterienpulse drei Erhebungen entsprechen. Die der grossen Welle folgende ist als Carotiszacke charakterisirt, die grosse Welle selbst stellt die a-Welle dar, die dritte Erhebung hat man als vs-Welle aufzufassen. Unser Pat. zeigt also an diesem Tage zum ersten Male während der ganzen Zeit, während der wir ihn zu beobachten Gelegenheit hatten, eine wesentlich andere Vorhoffrequenz. Dabei ist der objective Befund wie das subjective Befinden des Pat. ganz gleich wie zur Zeit der hohen Vorhoftachysystolie.

Als Pat. am 15. Mai wieder kommt, zeigt er dasselbe Verhalten wie am 9. Mai: es besteht eine Tachycardie, 132 in der Minute.

Auf Fig. 37 ist gleichzeitig Herzstoss, Cubital- und Jugularpuls verzeichnet. Es möge nur darauf hingewiesen sein, dass hier auch am Herzstoss der Alternans sehr deutlich zum Ausdruck kommt. An der Vene ist ebenfalls der Alternans angedeutet. Für die Entstehung des Venenpulsalternans muss auch hier die schon oben (s. S. 94) gegebene Erklärung herangezogen werden, wenn auch in der Curve selbst keine Anhaltspunkte für dieselbe zu finden sind.

Die Verspätung der kleineren Erhebung am Herzspitzenstoss und an der Cubitalis gegenüber der grösseren, wie wir sie an den früheren Curven zeigen konnten, ist hier nicht nachzuweisen.

Um zu sehen, wie sich die Herzaction in einem Stadium, wo keine Ueberleitungsstörungen vorliegen, gegenüber einer Vagusreizung verhält, wurde auch diesmal mechanischer Druck auf den Vagus ausgeübt.

Auch diesmal trat die bemerkenswerthe Erscheinung auf, dass es zu keiner Aenderung in der Vorhoffrequenz, jedoch zu mehrfachen Vs-Ausfällen kam.

Es seien hier noch zwei Curven mitgetheilt, die sofort durch ihre Aehnlichkeit auffallen (Fig. 38 und 39). Die Vaguswirkung äussert sich an beiden in der nämlichen Weise: ein Vs-Ausfall, eine Vs, drei Vs-

Ausfälle, eine Vs, ein Vs-Ausfall, abermals eine Vs und ein Vs-Ausfall, von da ab geht wieder jede Vorhoferregung auf die Kammer über.

An beiden Curven kann man auch sehen, dass die dem ersten Vs-Ausfalle vorangehende Pulsperiode, sowie die dem letzten Vs-Ausfalle folgende ein wenig länger ist als die übrigen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Ueberleitungszeit sowohl vor der dem ersten Vs-Ausfall vorangehenden Vs als auch vor dem zweiten Vs nach dem letzten Vs-Ausfalle verlängert ist, wie man an der Zunahme der Dauer des Intervalles a—cb erkennen kann.

Auscultirte man, während ein Druck auf den Vagus ausgeübt wurde, so konnte man zu der Zeit des Ausfalles der Pulsschläge Geräusche hören, die rhythmisch waren und in ihrer Frequenz der vorhandenen Vorhoftachysystolie entsprachen. Kam es zum Ausfall nur eines Pulses, so hatte man den Eindruck, als ob vor dem der Pause folgenden Herzschlag ein präsystolisches Geräusch vorhanden sei. Während der spontanen Vs-Ausfälle, die Pat. in der früheren Zeit der Beobachtung zeigte, war dieser Befund nicht zu constatiren.

Dieser auscultatorische Befund ist jedenfalls so zu deuten, dass in diesem Falle die Vorhofcontractionen ein während der Ventrikelpausen vernehmliches Geräusch erzeugten. Auch His (7) verzeichnet einen auscultatorischen Befund, dem er die gleiche Deutung giebt.

III.

A. K. 57 Jahre alter Gastwirt, wird am 1. Mai 1905 auf die prop. Klinik transferirt.

Patient giebt an, schon seit längerer Zeit an Magenbeschwerden zu leiden; vor 6 Wochen sei sein Unterleib angeschwollen, weshalb er sich im Krankenhause aufnehmen liess. Patient gesteht zu, viel alkoholische Getränke zu sich genommen und eine luetische Infection durchgemacht zu haben.

Die Untersuchung ergiebt: Verschiebung der unteren Lungengrenzen nach oben; reichliches feinblasiges Rasseln über den hinteren unteren Lungenpartien.

Herzdämpfung quer verbreitert, vom rechten Sternalrand bis zur linken Mamillarlinie reichend. Herzspitzenstoss im 5. Intercostalraum in der Mamillarlinie deutlich sichtbar.

Ueber dem Herzen allenthalben ein erstes Geräusch, insbesondere im zweiten linken Intercostalraum.

Herzthätigkeit regelmässig, frequent (108 in der Minute).

Arterie gut gefüllt und gespannt. Blutdruck (Oberarm 114 mm Hg).

Abdomen stark vorgewölbt; die Hautvenen der Bauchdecken, insbesondere in der Nabelgegend, deutlich sichtbar; Ascites.

An den unteren Extremitäten Oedeme.

Im Harn Eiweiss. Im Harnsediment zahlreiche zerfallene rothe Blutkörperchen, reichliche Leukocyten; granulirte, hyaline und Blutcylinder; Nieren- und Blasenepithelien, hie und da Krystalle von oxalsaurem Kalk.

Am 6., 7. und 8. erhält Patient Infus. fol. Dig. e 0,8 ad 200 in absteigender Dosis; vom 9.—16. Mai Digalen 3 ccm täglich.

Die Herzthätigkeit des Patienten ist bis zum 15. Mai stets ganz regelmässig, frequent, durchschnittlich 120 in der Minute.

Die in dieser Zeit aufgenommenen Curven zeigen dasselbe Bild wie

Fig. 40, die einer Aufnahme vom 18. Mai entnommen ist, so dass wir hier auf diese verweisen können.

Die Frequenz des Arterienpulses beträgt 120. Jeder Arterienpulsperiode entsprechen an der Venenpulscurve zwei Wellen: die kleine steilere Welle ist die Carotiszacke, die ihr vorausgehende grössere eine a-Welle. Die der a-Welle vorangehende Zacke dürfte als eine Andeutung der vs-Welle aufzufassen sein.

Am 16. Mai zeigt Patient eine erhebliche Verlangsamung der Pulsfrequenz; früh werden 72, nachmittags 54 Pulse in der Minute gezählt, dabei werden vereinzelte Unregelmässigkeiten beobachtet.

Digalen wird nicht mehr weiter verabreicht.

Am 17. Mai zeigt die Herzthätigkeit das nämliche Verhalten wie am Tage zuvor.

Am 18. Mai ist insofern eine Veränderung zu beobachten, als die langsame Herzaction zeitweise durch Perioden rascherer Herzaction unterbrochen wird. Die Pulsfrequenz erhöht sich während dieser Perioden gerade auf das Doppelte.

Aus den am 17. und 18. Mai aufgenommenen Curven geht hervor, dass die Verlangsamung der Pulsfrequenz durch Vs-Ausfall nach jeder zweiten Vorhofsystole zu Stande kommt, während der Perioden rascherer Pulsfrequenz jedoch jede A-Systole eine V-Systole auslöst.

Fig. 40 stellt Arterien und Venenpuls während einer solchen Periode rascherer Herzthätigkeit dar. Sie bietet, wie schon erwähnt, ganz das nämliche Bild wie die Curven, die vor dem Eintritte der abnormen Herzthätigkeit von unserem Patienten aufgenommen wurden.

In Fig. 41—44 sieht man die a-Wellen mit der nämlichen Frequenz und im nämlichen Rhythmus erfolgen wie in der vorhergehenden Figur. Die Carotiszacke tritt aber nur nach jeder zweiten a-Welle auf wie auch am Cubitalpuls zwei Vorhofwellen nur ein Arterienpuls entspricht. In Fig. 42 sieht man vor jeder zweiten a-Welle, sich zwischen diese und die vorangehende Carotiszacke einschiebend, noch eine Welle, die nur als vs-Welle aufgefasst werden kann. Gerade dadurch, dass auf dieser Curve auch noch die vs-Welle ausgeprägt ist, erscheint es zweifellos erwiesen, dass jene Welle, welche wir einer keine Vs auslösenden As zugeschrieben haben, thatsächlich so gedeutet werden muss und nicht etwa als eine der vorangehenden Vs angehörige vs-Welle aufgefasst werden kann.

Der Vs-Ausfall kommt auch an der Herzstosscurve zum Ausdruck, da die Vorhofcontraction sich am Cardiogramm als eine kleine Erhebung ausprägt, welche jedoch etwas später als die a-Welle auftritt.

Interessant ist, dass in diesem Fall der Vs-Ausfall noch mit anderen Unregelmässigkeiten combinirt ist. Dieselben bestehen darin, dass an einzelnen Stellen unmittelbar vor einer Vorhofsystole, nach der man wieder eine V-Contraction erwarten würde, eine mit Bezug auf den bestehenden V-Rhythmus vorzeitige V-Contraction auftritt. Die erwähnte Vorhofsystole löst hier keine V-Contraction aus, da sich der Ventrikel in dem Zeitpunkte, in dem die vom Vorhof ausgehende Erregung ihn trifft, in seiner refractären Phase befindet.

Man könnte zunächst daran denken, dass diese vorzeitige V-Contraction dadurch zu Stande kommt, dass zwei einander folgende A-Systolen V-Systolen auslösen. Vergleicht man jedoch mehrere Fälle dieser Unregelmässigkeit, so findet man, dass die betreffende V-Contraction sehr verschieden vorzeitig erfolgt, ein Umstand, der darauf hinweist, dass man es hier mit einer V-Extrasystole zu thun hat.

Am 19. Mai kam es zu keinem Ausfall mehr; es ging bei der nämlichen Vorhoffrequenz wie am Tage vorher jede Erregung über.

Auch in den folgenden Tagen wurden keine Unregelmässigkeiten mehr beobachtet. Der Puls war stets sehr frequent, meist über 100 in der Minute.

B. Fälle von Dissociation.

I.

S. M., Steinbrecher. Patient der ersten int. Klinik, wurde uns am 21. und 22. März 1904 vom Vorstande dieser Klinik, Herrn Hofrath Prof. **Pribram**, zur Untersuchung überlassen.

Aus der uns von der ersten int. Klinik zur Verfügung gestellten Krankengeschichte ist zu entnehmen, dass Patient schon seit einiger Zeit an Schwindelanfällen litt. In der letzten Zeit häuften sich die Anfälle, nahmen auch an Intensität zu, so dass er einige Mal das Bewusstsein verlor und zusammenbrach, wobei er sich erhebliche Verletzungen zuzog.

Herzdämpfung verbreitert, vom linken Sternalrand bis zur Clavicularlinie, vom 3. Intercostalraum bis zur 6. Rippe reichend.

Auscultation ergiebt ein systolisches Geräusch und einen 2. accentuirten Ton. Puls regelmässig, sehr langsam, etwa 31 in der Minute, ziemlich kräftig.

Während der kurzen Zeit, während der wir den Patienten zu beobachten Gelegenheit hatten, nahmen wir eine grosse Anzahl von Curven des Arterien- und Venenpulses auf.

Der Arterienpuls war, wenn man von ganz minimalen Schwankungen absieht, immer regelmässig; die Länge einer Pulsperiode betrug etwa 9—10 Fünftelsecunden.

Sehr verschieden war das Aussehen der Venenpulscurve.

So bietet Fig. 45 einen ganz unregelmässigen Venenpuls. Durch Eintragung des Beginnes des Cubitalpulses findet man, dass die mit c bezeichneten Erhebungen vom Carotispuls herrühren. Von den übrigen Wellen müssen die mit a bezeichneten infolge ihres zeitlichen Verhältnisses zum Cubitalpuls die Kammerstauungswellen sein[1]). Die übrigen, bisher noch nicht gedeuteten Wellen, folgen in ziemlich gleichmässigen Abständen von etwa 5 Fünftelsecunden.

Zwischen Welle a_6 und a_8 ist ein doppelt so langes Intervall, so dass man annehmen muss, dass in der gerade in der Mitte zwischen den beiden letzteren gelegenen vs-Welle noch eine zweite Welle steckt,

1) Darauf, dass der Abstand der vs-Wellen vom Cubitalpuls nicht überall gleich gross ist, soll in einer späteren Mittheilung eingegangen werden. Jedenfalls ändert dieser Umstand nichts an der Auffassung dieser Wellen als vs-Wellen.

eine Annahme, die in der auffallenden Grösse dieser Welle eine Stütze findet.

Die rhythmisch erfolgenden Wellen können nicht anders wie als a-Wellen aufgefasst werden.

Bei × fällt die a-Welle in eine solche Phase der V-Periode, dass die vs-Welle nicht zum Ausdruck kommt.

Fig. 46 und 47 zeigen die nämlichen Verhältnisse wie die vorausgehende Figur. An einzelnen Stellen kommt es zu einer Superposition einer a- und vs-Welle; die grosse Welle bei × in Fig. 46 hat dieselbe Ursache wie die grossen für V-Extrasystolen so charakteristischen Wellen. A und V contrahiren sich gleichzeitig; es entsteht dadurch für A eine Behinderung der Entleerung nach der Kammer und es wird das ganze Blut in einer mächtigen Welle in die Vene zurückgeworfen.

Die drei eben besprochenen Figuren beweisen zweifellos, dass A und V von einander unabhängig geschlagen haben.

Ein anderes Bild bietet Fig. 48. Hier schlägt der Vorhof gerade doppelt so oft wie der V. Da das Intervall a-c einen anscheinend constanten Werth beibehält, gewinnt man den Eindruck, dass hier die Erregung vom Vorhof auf die Kammer übergehe, nach jeder zweiten A-Systole aber eine V-Contraction ausfalle.

Bei genauer Ausmessung kann man jedoch feststellen, dass das Intervall a-c immer kleiner wird.

Während der letzten zwei Perioden auf Fig. 49 kommt es zu einem ähnlichen Bilde; nur wird das Intervall a-c immer grösser.

Betrachten wir jedoch den Anfang der Curve, so sieht man ganz deutlich, dass diese Congruenz von Vorhof- und Ventrikelthätigkeit nur zufällig ist. Im Anfang kommt As u. Vs ungefähr gleichzeitig. Dadurch, dass A eine Zeit lang schneller als doppelt so frequent wie V schlägt, ändert sich die Grösse des Intervalles a-c immer mehr und mehr, bis es bei den letzten zwei Pulsen zu dem Anschein kommt, als würde die Erregung übergehen.

So weisen auch die Verhältnisse, die das Intervall a-c in der Fig. 48 bietet, zumal sie sich auf eine andere Weise nicht erklären lassen, darauf hin, dass auch hier kein Uebergang der Erregung vom Vorhof auf die Kammer statt hatte.

Wieder anders sieht der Venenpuls auf Fig. 50 aus. Man glaubt eine ganz regelmässige Herzthätigkeit aus ihm herauslesen zu dürfen, da die drei bekannten Wellen des Venenpulses a, c und vs ausgeprägt erscheinen. Da diese Curve unmittelbar im Anschluss an die oben besprochene Curve aufgenommen wurde, wäre es sehr auffallend, wenn plötzlich die Vorhoffrequenz auf die Hälfte herabgesunken wäre. In der That verhält es sich auch nicht so, denn bei genauerem Zusehen und Ausmessen lässt sich mit Sicherheit feststellen, dass in jener Welle, die man auf den ersten Blick als vs-Welle aufzufassen geneigt ist, noch eine a-Welle steckt.

Auch hier muss man einen Uebergang der Erregung ausschliessen, weil wir uns, auch auf Grund noch vieler anderer Curven, überzeugen

konnten, dass das Intervall a-c die schon einmal erwähnten Grössenänderungen zeigt, die allerdings für kurze Zeit sehr gering sind.

Das Zustandekommen der hier besprochenen verschiedenartigen Bilder ist wesentlich darauf zurückzuführen, dass die einzelnen Vorhof- und Ventrikelperioden, wenn der Vorhof und die Kammer auch ziemlich rhythmisch schlagen, kleine Schwankungen in ihrer Dauer aufweisen.

Es ist begreiflich, dass zu einer Zeit, während welcher der Ventrikel Perioden von ungefähr doppelter Länge als der Vorhof aufweist, es zu dem Anschein einer Ueberleitung der Erregung nach jeder zweiten Vorhofsystole kommen kann. Je mehr jedoch die doppelte Länge der Vorhofperiode von der Ventrikelperiode abweicht, desto deutlicher tritt die Dissociation an der Curve hervor.

II.

Herr N., dessen Arterienpuls und Herzstoss bereits im Jahre 1901 von Herrn Prof. Hering aufgenommen wurde, zeigte schon damals denselben hochgradig verlangsamten Puls von 30 Schlägen in der Minute, den er auch jetzt aufweist. Patient gab an, diese hochgradige Pulsverlangsamung habe er schon seit dem Jahre 1893; sie sei damals im Anschluss an einen mit Erkrankung des Herzens complicirten Gelenkrheumatismus aufgetreten, zu welcher Zeit er auf der Klinik des Herrn Hofrat Pribram gelegen sei. Der Freundlichkeit des letzteren verdanken wir seine Krankengeschichte aus dieser Zeit, welcher wir die interessante Thatsache entnehmen, dass die Pulsfrequenz auch damals um die Zahl dreissig schwankte, nur wenn höheres Fieber eintrat (gegen 39°) bis über 40 stieg.

Die Aufnahme des Venenpulses lieferte Curven (Fig. 51—54), deren Aehnlichkeit mit den bei unserem zweiten Fall gewonnenen sofort auffällt, nur sind sie noch leichter zu deuten, da sie noch besser ausgefallen sind.

Betrachtet man die mitgetheilten Curven, so sieht man, dass die Cubitalpulse in grosser Regelmässigkeit erfolgen. Eine Pulsperiode beträgt nach allen Curven etwas mehr als 10 Fünftelsekunden. Während des Ablaufes einer Arterienpulsperiode treten am Venenpuls zwei bis drei Vorhofwellen auf, welche in ihrer zeitlichen Folge gar keine bestimmte zeitliche Beziehung zum Arterienpuls erkennen lassen.

Die einzelnen Vorhofwellen zeigen eine ziemlich rhythmische Schlagfolge. Inwieweit an einzelnen Stellen ganz kleine Rhythmusänderungen vorkommen, ist schwer zu entscheiden, da sich der Beginn der a-Welle nicht immer ganz genau feststellen lässt.

Bei einer genaueren Bestimmung der Vorhoffrequenz an der Hand der einzelnen Curven stellte sich heraus, dass die Frequenz der a-Wellen auf den zuerst aufgenommenen Curven eine höhere ist als auf den später aufgenommenen. So berechneten wir aus der ersten Curve, die wir aufgenommen, die Frequenz von 79, aus den späteren Curven von 68. Die Kammerfrequenz blieb jedoch immer die nämliche.

Diese Abnahme der Frequenz wird erklärlich, wenn man die Umstände berücksichtigt, unter welchen die Aufnahme erfolgte.

Herr N. hatte den Weg zur Klinik sehr rasch zurückgelegt; sofort

nachdem er sich entkleidet und auf das Untersuchungsbett gelegt hatte, wurden die ersten Curven aufgenommen. Während die weiteren Curven gewonnen wurden, blieb Herr N. immer ruhig auf dem Bette liegen.

In unserem Fall hat also die der Aufnahme vorangegangene Anstrengung nur am Vorhof eine Beschleunigung bewirkt, die Kammerfrequenz aber nicht geändert.

Besprechung der klinischen Fälle von Ueberleitungsstörungen.

Die hier mitgetheilten Fälle von Ueberleitungsstörungen lassen sich, wie die Ueberleitungsstörungen am Säugethierherzen in zwei Gruppen sondern. In der ersten Gruppe handelt es sich, abgesehen von den Aenderungen in der Dauer der Ueberleitungszeit, darum, dass die Ueberleitung nur zeitweilig nicht stattfindet, während in der zweiten Gruppe überhaupt keine Ueberleitung vorhanden ist.

Die Folge der zeitweiligen Aufhebung der Ueberleitung ist der zeitweilige Ausfall der Kammersystole, während die Folge der dauernd aufgehobenen Ueberleitung hier nicht etwa ein dauernder Ausfall, sondern ein von dem Vorhofrhythmus gänzlich unabhängiger Kammerrhythmus ist.

Dass das Auftreten des Kammerrhythmus die Folge der dauernden Ueberleitungsstörung ist, lässt sich aus unseren klinischen Beobachtungen nicht ersehen, denn es wäre dazu die Kenntniss der Entwicklung der dauernden Ueberleitungsstörung nöthig, wohl aber lässt sich auf Grund der am Säugethierherzen gemachten Beobachtungen das Auftreten des Kammerrhythmus als Folge der dauernden Aufhebung der Ueberleitung auffassen, wie dies in der vorangehenden Mittheilung von Prof. Hering auseinander gesetzt worden ist.

I. Besprechung der in der Literatur beobachteten Fälle von Vs-Ausfall.

Die Literatur weist nur wenige Fälle auf, bei denen das Vorkommen von Ueberleitungsstörungen einwandsfrei nachgewiesen ist. Es beruht dies nicht nur darauf, dass solche Fälle relativ selten sind, worauf schon H. E. Hering (1) (S. 6 d. Sep.-Abdr.) und J. Mackenzie (2) (S. 279) hingewiesen haben, sondern hängt wohl auch mit der Thatsache zusammen, dass die Verzeichnung des Venenpulses zur Analyse der Herzunregelmässigkeiten noch zu wenig herangezogen worden ist, obwohl es zweifellos ist, dass gerade die Ueberleitungsstörungen nur mit Hilfe des Venenpulses sich analysiren lassen.

J. Mackenzie (2) war der erste, welcher Curven des gleichzeitig aufgenommenen Venen- und Arterienpulses veröffentlichte, aus welchen hervorgeht, dass nicht jeder As eine Vs folgt.

J. Mackenzie hat alle Curven seines Falles so gedeutet, dass er eine vollständige Unabhängigkeit zwischen Vorhof- und Kammerthätigkeit annahm. Eine Dissociation darf jedoch nach seinen vier ersten Curven (Fig. 290—293) nicht angenommen werden, nur nach Fig. 294.

Insbesondere bietet seine dritte Curve (Fig. 292) in dem Ver-

halten des Intervalles a—c und in dem Auftreten der Unregelmässigkeiten am Arterienpulse Anhaltspunkte dafür, dass es sich hier um Vs-Ausfall handelt. Dadurch, dass bald nur ein, bald zwei Vs ausfallen, erklärt es sich, dass das Intervall a—c in dem ersten Falle kürzer, in dem zweiten länger ist, in dem ersten eine kürzere, in dem zweiten eine längere Arterienpulsperiode vorhanden ist.

Der hier besprochene Mackenzie'sche Fall würde so die interessante Thatsache aufweisen, dass bei ihm sowohl Vs-Ausfall als Dissociation vorliegt. Leider ist aus M.'s Darstellung nicht ersichtlich, ob nach Auftreten der Dissociation dieselbe dauernd bestehen blieb, oder ob dieselbe nur für eine gewisse Zeit auftrat, um nach derselben wieder den Erscheinungen des Vs-Ausfalles Platz zu machen. Immerhin spricht die hier registrirte Thatsache für die oben erwähnte Vermuthung über die Beziehung des Vs-Ausfalles zur Kammerautomatie.

Die Grösse der Vorhoffrequenz zur Zeit des Vs-Ausfalles lässt sich infolge Fehlens der Zeitmarkirung nicht bestimmen; zur Zeit der Dissociation schlug der Vorhof 79 mal, der Ventrikel 30 mal in der Minute.

Wie aus den vier ersten Curven des eben besprochenen Falles, so geht auch aus den Curven des zweiten Mackenzie'schen Falles (9) der zeitweilige Vs-Ausfall hervor, wenn auch M. die Curven dieses Falles nicht zum Beweise für das Vorkommen eines zeitweiligen Vs-Ausfalles verwendet hat.

Dieser zweite Fall von M. zeigt einige Besonderheiten, zunächst die, dass in den Figg. 2 u. 3 das Intervall a—c nach dem Vs-Ausfall abnorm kurz ist. Dieses abnorm kurze Intervall fasst Wenckebach (10) (S. 93) als eine Verkürzung der Ueberleitungszeit auf, bedingt durch Vs-Ausfall. Wir können nur sagen, dass wir nach einem Vs-Ausfall eine so hochgradige Verkürzung des Intervalles a—c noch niemals beobachtet haben und in den Figg. 4 u. 5 nach dem Vs-Ausfall keine solche Verkürzung des Intervalles a—c mit einer solchen Vergrösserung von a vorhanden ist. Beide Erscheinungen, die hochgradige Verkürzung des Intervalles a—c und die Vergrösserung der Welle a lassen sich aber durch die Annahme erklären, dass der Ausgangspunkt der Herzthätigkeit vorübergehend die Atrioventriculargrenze ist.

Die zweite Besonderheit dieses Falles besteht darin, dass die Curve Fig. 5 an zwei Stellen den Eindruck macht, als ob Vorhof- und Ventrikelsystole ausgefallen wären, da an der Venenpulscurve keine a-Welle ausgeprägt erscheint. In der That glaubt M. auch, dass hier keine Vorhof- und Kammercontractionen stattgefunden haben. Sehr wahrscheinlich handelt es sich aber nur darum, dass bei der Kleinheit der a-Wellen eine solche an der Venenpulscurve nicht zum Ausdruck gekommen ist. Dafür spricht nicht nur, dass diese Curve von einem Falle stammt, dessen übrige Curven Vs-Ausfall zeigen, sondern auch der Umstand, dass die Pause zwischen den beiden a-Wellen an jenen zwei Stellen so lang ist als die Dauer zweier Vorhofperioden.

Die Vorhoffrequenz ist in dem erwähnten Fall auffallend niedrig:

aus einer Curve berechnet sie sich auf etwa 57, aus einer anderen auf etwa 54 in der Minute.

M.'s dritter Fall (11) wurde von ihm als „ein Fall von Störung der Reizleitung im Herzmuskel" veröffentlicht. Dieser Fall zeigt Vs-Ausfall bei hoher Vorhoffrequenz. Ehe es zu einem Vs-Ausfall kommt, tritt an den vorhergehenden Herzschlägen eine allmähliche Verlängerung der Ueberleitungszeit auf. Die Beziehung dieser Verlängerung der Ueberleitungszeit zum Vs-Ausfall erklärt Mackenzie im Sinne der von K. F. Wenckebach beschriebenen, in seinem Buche über die Arrhythmie zusammengefassten und ergänzten „Fälle von gestörter Reizleitung". Diese Fälle könnten zwar Fälle von Vs-Ausfall sein, der Nachweis hierfür jedoch liegt, wie H. E. Hering hervorgehoben hat, deshalb nicht vor, weil der Venenpuls fehlt und man daher keinen Anhaltspunkt für die Vorhofthätigkeith at. Wenckebach selbst deutet diese Fälle übrigens derart, dass er einen Ausfall von Vorhof und Ventrikelsystole annimmt, was Mackenzie nicht meint.

Vor Mackenzie's dritter Mittheilung publicirte D. Gerhardt (12) zwei Fälle von Ueberleitungsstörungen; nur bei dem ersten von diesen handelt es sich um Vs-Ausfall, in dem zweiten liegt völlige Dissociation vor.

Vor Mackenzie hat His (7) in einem Falle von Adams-Stokesscher Erkrankung auf Grund gleichzeitiger Arterien- und Venenpulsaufnahme nachzuweisen versucht, dass „die Vorkammern und die Kammern des Herzens in ungleichem Tempo schlagen und dass auch zu Zeiten als die Kammern stillstanden, die Vorhöfe in fast unverändertem Rhythmus fortpulsirten". Aus seinen Erörterungen geht hervor, dass er keine völlige Dissociation, sondern nur einen seltenen Uebergang der Erregung vom Vorhof auf die Kammer annimmt.

Die in diesem Falle gewonnenen Curven reichen jedoch zu einer erschöpfenden Analyse der vorliegenden Ueberleitungsstörung nicht aus, ausserdem stehen der His'schen Deutung gewisse Bedenken gegenüber, auf die schon H. E. Hering (13) aufmerksam gemacht hat.

A. Hoffmann (14) und Lommel (15) haben je eine Mittheilung „Ueber Verdoppelung der Herzfrequenz" veröffentlicht. In Ermangelung einer entsprechenden Venenpulsaufnahme durch A. Hoffmann und in Folge Fehlens jeder Venenpulsaufnahme durch Lommel lassen sich die Fälle gar nicht entsprechend analysiren. Hier sei nur erwähnt: Wenn die Periode des regelmässigen Ausfalles jeder zweiten Vs von einer Periode abgelöst wird, in der jeder As eine Vs folgt, so kommt es, wie z. B. in unserem Falle P. zu einer Verdoppelung der Vs-Frequenz und, wenn Vorhoftachysystolie besteht, zu einer Tachycardie. Hier dürfte man also nicht von einer „Verdoppelung der Herzfrequenz" sprechen, da nur die Vs doppelt so häufig auftreten als zuvor. Ob es sich in den Fällen von A. Hoffmann und Lommel auch nur um eine Verdoppelung der Vs handelt, lässt sich leider nicht entnehmen.

II. Besprechung der von uns beobachteten Fälle von Vs-Ausfall.

Die von uns beobachteten Fälle von Vs-Ausfall zeigen alle die bemerkenswerthe Thatsache, dass zur Zeit des Vorkommens der Vs-Ausfälle eine Vorhoftachysystolie besteht.

Während die Ursache dieser Vorhoftachysystolie vorläufig als unbekannt angesehen werden muss, können wir über die Beziehung der Vorhoftachysystolie zum Vs-Ausfall und über das Zustandekommen des letzteren einiges sagen.

Aus dem Experiment am Säugethierherzen ist bekannt, dass man durch Erhöhung der Schlagzahl des Vorhofes auch der Kammer diesen schnellen Vorhofrhythmus mittheilen kann, da, solange die Vorhoffrequenz für die Reactionsfähigkeit der unterhalb des Vorhofes gelegenen Herzabschnitte nicht zu gross ist, jede A-Systole eine V-Systole auslöst.

Stellt sich jedoch ein Missverhältniss zwischen der Vorhoffrequenz und der Reactionsfähigkeit der unterhalb des Vorhofes gelegenen Herzabschnitte ein, sei es, dass die erstere bei gleichbleibender Reactionsfähigkeit der letzteren eine gewisse Höhe überschreitet, oder die letztere bei gleichbleibender Vorhoffrequenz abnimmt, so kommt es zu der Erscheinung, dass nicht mehr jeder vom Vorhof ausgehende Leitungsreiz eine V-Systole auslöst, sondern nur jeder zweiten etc. A-Systole eine V-Systole folgt.

Ich verweise hier auf die von mir früher mitgetheilten Curven von künstlich erzeugter Vorhoftachysystolie (4), Taf. II, Fig. 5 und 6.

Während in Fig. 5 jede As eine Vs auslöst, löst in Fig. 6 bei der nämlichen Vorhoffrequenz nur jede 2. As eine Vs aus. Es besteht also in Fig. 6 eine Herabsetzung der Reactionsfähigkeit der unterhalb A gelegenen Herzabschnitte. Zurückzuführen ist diese Herabsetzung darauf, dass Fig. 6 nach längerem Aussetzen der künstlichen Ventilation gewonnen wurde, also bereits ein gewisser Grad von Erstickung des Herzens vorlag.

In Bezug auf die hier besprochenen, im Experimente gewonnenen Erfahrungen, liesse sich annehmen, dass auch in den von uns beobachteten klinischen Fällen eine Beziehung zwischen Vorhoftachysystolie und Vs-Ausfall besteht und zwar insofern, als die Vorhoffrequenz im Verhältniss zu der Reactionsfähigkeit der unterhalb des Vorhofes gelegenen Theile zur Zeit des Vs-Ausfalles zu gross war.

Um nicht missverstanden zu werden, betone ich ausdrücklich, dass die Vorhoftachysystolie hier nur als ein Umstand aufgefasst werden kann, welcher das Auftreten von Vs-Ausfall begünstigt oder mitbewirkt, nicht aber etwa als ein Umstand, dem der Vs-Ausfall allein zugeschrieben werden könnte, gerade wie in dem angeführten Falle vom Thierexperiment, weder die Vorhoftachysystolie noch die Erstickung den Vs-Ausfall bewirkt, sondern beide Umstände zusammengenommen.

Ein weiteres Moment, das für die Entstehung der Vs-Ausfälle in Betracht kommt, ist die Digitalisverabreichung.

Die Beziehung der Digitaliswirkung zum Vs-Ausfall ist in unseren

Fällen am schlagendsten beim Falle K. ausgeprägt. Der Pat. zeigte, solange er in unserer Beobachtung stand, eine regelmässige Herzthätigkeit; erst als er einige Zeit unter Digaleneinfluss stand, traten die Vs-Ausfälle auf, um am dritten Tage nach der Digalenmedication zu verschwinden und nicht mehr aufzutreten. Auch beim Falle L. traten dreimal auf Digitalisverabreichung hin nach regelmässiger Herzthätigkeit Vs-Ausfälle auf. Die Vs-Ausfälle überdauerten hier das Aussetzen der Digitalismedication sehr lange Zeit (s. Tabelle), sodass man den Vs-Ausfall hier wohl nicht lediglich auf die Digitaliswirkung beziehen darf.

Im Falle P. liess sich eine deutliche Beziehung zwischen Vs-Ausfall und Digitalis nicht nachweisen.[1])

Zum Zwecke der weiteren Erörterung der Entstehung des Vs-Ausfalles wollen wir von den beim Falle P beobachteten neuen Thatsachen ausgehen:

1. dass Atropininjection den Vs-Ausfall beim Menschen zum Verschwinden brachte,

2. dass mechanische Vagusreizung Vs-Ausfall verursachte.

Durch Feststellung dieser beiden Thatsachen erscheint erwiesen, dass in diesem Falle Vaguserregung an dem Zustandekommen des Vs-Ausfalles betheiligt ist.

Durch die Beobachtung, dass der Vs-Ausfall bei mechanischer Vagusreizung in unserem Falle mit keiner Verlangsamung der Vorhoffrequenz einhergeht, erscheint weiter erwiesen, dass Vagusreizung beim Menschen Vs-Ausfall ohne Aenderung der Vorhoffrequenz bewirken kann.

Da, wie wir erwähnt haben, in diesem Falle Vorhoftachysystolie bestand, und diese, wie ebenfalls schon ausgeführt, den Vs-Ausfall mit bewirken kann, stellen wir uns vor, dass in diesem Falle die isolirte Erregung der die Erregungsüberleitung erschwerenden Vagusfasern und die Vorhoftachysystolie an dem Zustandekommen des Vs-Ausfalles betheiligt sind.

Es liegt nahe, die ohne Aenderung der Vorhoffrequenz erfolgten Vs-Ausfälle während des Athemstillstandes beim Patienten L. gleichfalls auf Vaguserregung zu beziehen, zumal aus dem Säugethierexperiment das Auftreten von Vs-Ausfällen während dyspnoischer Vagusreizung wohlgekannt ist und die dyspnoische Blutmischung des schon etwas dyspnoischen Patienten während des Athemstillstandes eine Steigerung erfahren haben wird.

Die oben erwähnten Thatsachen geben uns weiterhin Anlass, die unter Digitaliseinfluss entstehenden Vs-Ausfälle in ähnlicher Weise zu erklären, zumal wir aus dem Experiment am Säugethierherzen wissen, dass Digitalis den centralen Vagus erregt und dass unter Digitaliseinwirkung nicht nur am isolirten, sondern auch am nichtisolirten Herzen Vs-Ausfälle vorkommen.

Darnach hätten alle drei Fälle das gemeinsam, dass als ein Factor für das Zustandekommen des Vs-Ausfalles eine abnorme Vaguserregung sich annehmen lässt.

---

1) Jedenfalls kam es bei P. auch dann zu Vs-Ausfällen, wenn er lange Zeit hindurch nicht unter Digitaliseinfluss stand, wovon wir uns erst kürzlich wieder überzeugen konnten.



III. Besprechung der in der Literatur beschriebenen und der von uns mitgetheilten Fälle von Dissociation.

Suchen wir in der Literatur nach Fällen, die jenen unserer zweiten Gruppe analog sind, so finden wir dieselben in noch spärlicherem Maasse vertreten, als die Fälle, die denen unserer ersten Gruppe analog sind.

Die ersten Arterien- und Venenpulscurven, aus denen eine Dissociation von Vorhof- und Kammerthätigkeit klar hervorgeht, hat Mackenzie (2) in der vierten Figur seines ersten Falles (Fig. 294) abgebildet.

Chauveau (8) hatte zwar schon in einem Falle darauf hingewiesen, dass eine Dissociation des menschlichen Herzens vorkomme; da er jedoch den Venenpuls nicht mit verzeichnet hat, kann man seine Angabe nicht als so gut begründet ansehen, wie die von Mackenzie.

Nach Mackenzie theilte Gerhardt (12) einen einschlägigen Fall mit, dessen wir schon oben Erwähnung gethan haben. Auffällig an demselben ist, dass der Ventrikel nicht rhythmisch schlägt.

Auch der jüngst von Finkelnburg (16) publicirte Fall dürfte hierhergehören. Es befremdet, dass Finkelnburg, obwohl er S. 592 hervorhebt, „dass sich die Zacken in einem bestimmten Rhythmus folgen, ganz unabhängig von dem Rhythmus der Kammercontractionen“, doch zu dem Schlusse kommt, dass ein Uebergang der Erregung vom Vorhof auf die Kammer stattfindet. Er sagt nämlich später:

„Ich glaube somit, dass man die Erscheinungen in unserem Falle so deuten muss, dass die Vorkammern und Kammern in ungleichem Tempo schlagen und zwar so, dass die Vorhöfe in unverändertem Rhythmus fortpulsiren, während die Herzkammern nur jedes zweite oder dritte Mal den von den Vorhöfen ausgehenden Reiz mit einer Contraction beantworten“.

Wenn es sich so verhielte, wäre es keine Dissociation.[1])

---

1) Nach der Auffassung F.'s schlugen die Kammern in continuirlicher Bigeminie und es bestand positiver Venenpuls. Die Deutung, die F. seinen Curven giebt, erscheint uns aber nicht in jeder Hinsicht hinreichend begründet. Wir haben schon oft Herzstosscurven gesehen, die den Curven F.'s ganz ähnlich waren, bei denen aber die beiden Zacken zweifellos von einer Kammercontraction herrührten und nur eine Spaltung im Cardiogramm darstellten, deren Ausprägung bei entsprechend veränderter Aufnahme des Herzstosses schliesslich doch vermieden werden konnte. Vielleicht handelt es sich im F.'schen Falle um eine ähnliche Erscheinung, zumal da F. selbst hervorhebt, dass „dieser doppelte Herzspitzenstoss bei der graphischen Aufzeichnung auch dann nachweisbar“ war, „wenn bei sorgfältiger Palpation nur ein deutlicher Spitzenstoss wahrnehmbar war“, ferner, dass, was F. selbst auffallend erschien, „trotz des doppelten Herzschlages bei der Auscultation immer nur ein systolisches Geräusch gefolgt von einem zweiten Ton“, zu hören war. Die zwei Wellen des positiven Venenpulses könnten nach unseren Erfahrungen auch ganz gut von einer Kammercontraction herrühren, da man die Spaltung des Kammervenenpulses in zwei Wellen sehr häufig zu sehen bekommt. Leider fehlen zur weiteren Analyse sowohl die Coincidenzmarken als auch die Zeitmarkirung.

Alle einschlägigen in der Literatur mitgetheilten Fälle, bei denen der Venenpuls nicht aufgenommen wurde, brauchen hier nicht berücksichtigt zu werden, da nur mit Hülfe der graphischen Verzeichnung des Venenpulses zu entscheiden ist, ob eine Dissociation vorliegt oder nicht.

Fassen wir die Erscheinungen, durch welche unsere Fälle der zweiten Gruppe charakterisirt werden, zusammen, so sind es folgende: Vorhöfe und Kammern schlagen ganz regelmässig, die Kammer seltener als die Vorhöfe, dabei geht weder von den Vorhöfen auf die Kammern, noch von diesen auf die Vorhöfe eine Erregung über.

Es sind dies die nämlichen Erscheinungen, die H. E. Hering (17) nach Durchschneidung des His'schen Uebergangsbündels beobachtet hat, und wir dürfen daher annehmen, dass auch in unseren Fällen die Dissociation auf eine vollständige Aufhebung der Funktion dieses Bündels zu beziehen ist. In unserem zweiten Falle, der die hochgradige Ventrikelbradysystolie jahrelang in unveränderter Weise gezeigt hat, dürfte es sich wohl um eine anatomische Läsion des Uebergangsbündels handeln.

H. E. Hering (18) konnte künstlich am durchströmten Säugethierherzen zeigen, dass die unabhängig schlagenden Kammern bei Erhöhung der Temperatur der sie durchströmenden Flüssigkeit eine schnellere Schlagfolge annehmen, sich also gewissen Einflüssen gegenüber genau so verhalten, wie das ganze von der Automatie der Vorhöfe beherrschte Herz.

Der Fall N. zeigt, dass die aus dem Thierexperimente festgestellte Thatsache auch im Bereiche der klinischen Beobachtung Geltung hat, indem beim Patient N., dessen Arterienpulsfrequenz stets 30 betrug, während des Fiebers die Arterienpulsfrequenz bis auf 42 anstieg.

Sehr bemerkenswerth ist, dass in unseren beiden Fällen von Dissociation die Pulsfrequenz 30 beträgt, ganz übereinstimmend mit dem Mackenzie'schen uud Finkelnburg'schen Falle. Im Gerhardt'schen Falle besteht leider keine Angabe über die Pulsfrequenz in der anfallsfreien Zeit, daher man diesen Fall zu dem vorliegenden Zwecke nicht verwenden kann, denn man darf hinsichtlich der Frequenz und des Rhythmus des Arterienpulses bei Dissociation nur jene Fälle heranziehen, in denen die Dissociation längerer Zeit in unveränderter Weise besteht, da die Herzthätigkeit zur Zeit des Anfalles ausser der Dissociation noch andere Besonderheiten zeigt.

Man wird darauf zu achten haben, ob andere Fälle von völlliger Dissociation die nämliche Kammerfrequenz haben. Denn vielleicht stellt 30 die Durchschnittsfrequenz der automatisch schlagenden Kammern beim Menschen dar.

Zusammenfassung.

Ueberblicken wir die wesentlichsten Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung, so können wir sie folgendermassen kurz zusammenfassen:

Mit Hülfe der Venen- und Arterienpulsaufnahme konnten wir in drei Fällen das Vorhandensein von zeitweiligem Ventrikelausfall, in zwei Fällen das Vorhandensein einer Dissociation der Vorhof- und Kammerthätigkeit nachweisen.

Die Fälle der ersten Gruppe zeigten alle eine Vorhoftachysystolie; ferner wiesen sie, zumindest der erste und dritte Fall eine deutliche Beziehung zwischen der Digitalismedication und dem Auftreten der Vs-Ausfälle auf.

Im ersten Falle konnten wir ausserdem noch zeigen, dass Athemstillstand zu Vs-Ausfall führen kann. Im zweiten Fall ist besonders bemerkenswerth, dass Atropininjection ohne erhebliche Aenderung der Vorhoffrequenz den Vs-Ausfall beseitigte und dabei aus der bestehenden Vorhoftachysystolie eine Tachycardie wurde; ferner dass beim Czermak'schen Vagusdruckversuch als allein sichtbare Wirkung Vs-Ausfall auftrat. Im dritten Fall ergab die Analyse eine Combination zweier Arten von Unregelmässigkeiten, Vs-Ausfall und ventriculäre Extrasystolen.

Bei den Fällen der zweiten Gruppe ist hervorzuheben, dass in dem einen Falle die hochgradige Bradycardie jahrelang in unveränderter Weise bestand, dass bei Fieber eine Erhöhung der Pulsfrequenz auftrat und schliesslich, dass in unseren beiden Fällen die Arterienpulsfrequenz 30 in der Minute betrug.

Literatur.

1. H. E. Hering, Bemerkungen zur Erklärung des unregelmässigen Pulses. III. Mittheilung. Prag. med. Wochenschr. No. 29. Febr. 1904.
2. J. Mackenzie, The study of the puls. March 1902.
3. H. E. Hering, Ueber den Pulsus pseudoalternans. Prag. med. Wochenschrift. XXVII. April 1902.
4. J. Rihl, Experimentelle Analyse des Venenpulses bei den durch Extrasystolen verursachten Unregelmässigkeiten des Säugethierherzens. Zeitschrift f. experimentelle Path. und Ther. Heft 1, 1904.
5. F. Kraus, Einiges über functionelle Herzdiagnostik. Deutsche med. Wochenschr. 1905. No. 1, 2 u. 3.
6. Joh. Nep. Czermak, Gesammelte Schriften. Leipzig 1879. I. Bd. S. 779.
7. W. His jun., Ein Fall von Adams-Stokes'scher Krankheit und ungleichzeitigem Schlagen der Vorhöfe und der Herzkammern. Arch. f. klin. Medicin. Bd. 64. S. 316, 1899.
8. A. Chauveau, De la dissociation du rhythme auriculaire et du rhythme ventriculaire. Revue de médecine. 1885, p. 161.
9. J. Mackenzie, The cause of heart irregularity in influenza. The British medical Journal. Nov. 1902.
10. K. F. Wenckebach, Die Arhythmie als Ausdruck bestimmter Functionsstörungen des Herzens. Juli 1903.
11. J. Mackenzie, Ein Fall von Störung der Reizleitung im Herzmuskel. Deutsche med. Wochenschr. Juni 1904.
12. D. Gerhardt, Beiträge zur Lehre vom Pulsus intermittens und der paroxysmalen Bradycardie. Arch. f. experim. Path. und Pharm. Dec. 1903. Bd. 51.
13. H. E. Hering, Bemerkungen zur Erklärung des unregelmässigen Pulses. I. und II. Mittheilung. Prag. med. Wochenschr. 1902. No. 1, 10, 11.

14. A. Hoffmann, Ueber die Verdoppelung der Herzfrequenz. Zeitschrift f. klin. Medicin. Bd. 53. 1904.
15. F. Lommel, Ueber anfallsweise auftretende Verdoppelung der Herzfrequenz. Arch. f. klin. Medicin. Bd. 82. S. 495. 1905.
16. R. Finkelnburg, Beitrag zur Frage des sogenannten Herzblockes beim Menschen. Arch. f. klin. Medicin. Bd. 82. S. 586. 1905.
17. H. E. Hering, Nachweis, dass das His'sche Uebergangsbündel Vorhof und Kammer des Säugethierherzens functionell verbindet. Pflüger's Archiv. Bd. 108. S. 267. 1905.
18. H. E. Hering, Nachweis der Automatie der mit den Vorhöfen oder Vorhofresten in Verbindung stehenden Kammern bezw. Verbindungsfasern des Säugethierherzens durch Auslösung ventr. Extrasystolen. Pflüger's Arch. Bd. 107. S. 121.

Erklärung der mitgetheilten Curven auf Taf. II—IX.

Die Curven sind mittelst Durchzeichnen, die übrigen (mit * bezeichnet) direct nach dem Original reproducirt.

Alle Curven sind von links nach rechts zu lesen. Die Zeit ist immer in Fünftelsecunden angegeben.

J = Jugularpuls (a = Vorhofwelle, c = Carotiswelle, vs = Kammerstauungswelle),
Cb = Cubitalpuls,
C = Carotispuls,
H = Herzstoss.

Fig. 1—21 gehören zu Fall L. (Fall 1 der I. Gruppe.)

Fig. 1 und Fig. 2. Arterien- und Venenpuls bei regelmässiger Herzthätigkeit.
Fig. 3. Venenpuls bei regelmässiger Herzthätigkeit.
Fig. 4 bis Fig. 8. Vs-Ausfälle am Ende eines Athemstillstandes.
Fig. 9. Vereinzelter Vs-Ausfall.
Fig. 10. Allmähliches Anwachsen der Ueberleitungsdauer vor einem Vs-Ausfall $a_1 - c < a_2 - c < a_3 - c$.
Fig. 11. Auftreten einer vs-Welle am Venenpuls infolge erheblicher Verkürzung der Ueberleitungszeit nach Vs-Ausfall. Extrasystolenähnliche Gestaltung des Arterienpulses.
Fig. 12 und Fig. 13. Vs-Ausfall nach jeder zweiten Vorhofsystole.
Fig. 14. Uebergang regelmässiger Herzthätigkeit in Vs-Ausfall nach jeder zweiten Vorhofsystole.
Fig. 15. Vs-Ausfall nach jeder zweiten Vorhofsystole. An einzelnen Stellen Ausfall von zwei unmittelbar aufeinanderfolgenden Vs.
Fig. 16. Unregelmässiger Arterienpuls.
Fig. 17. Bigeminusähnliche Unregelmässigkeit am Arterienpuls, durch Vs-Ausfall bedingt.
Fig. 18. Tachycardie, bedingt dadurch, dass vier hintereinanderfolgende As Kammersystolen auslösen.
Fig. 19 und Fig. 20. Eigenthümliche Form des Venenpulses.
Fig. 21. Arterienpulscurve mit respiratorischen Blutdruckschwankungen.

Fig. 22—39 gehören zu Fall P. (Fall 2 der I. Gruppe.)

*Fig. 22. Uebergang des regelmässigen Vs-Ausfalles nach jeder dritten Vorhofsystole in regelmässigen Vs-Ausfall nach jeder zweiten Vorhofsystole.
*Fig. 23. Dasselbe.
*Fig. 24, 25, 26. Vs-Ausfall nach jeder dritten Vorhofsystole.
*Fig. 27. Vs-Ausfall nach jeder zweiten Vorhofsystole.
*Fig. 28 und Fig. 29. Vs-Ausfall nach jeder dritten Vorhofsystole. Am Anfang der Curven Vs-Ausfall nach jeder vierten Vorhofsystole.
*Fig. 30 und Fig. 31. Tachycardie. Es entspricht eine Zeitlang jeder Vorhofsystole eine Kammersystole, dabei Ventrikelalternans.
Fig. 32. Verhalten der Herzthätigkeit nach Atropininjection.
a) um 5 Uhr 18 Min.
b) „ 5 „ 19 „
c) „ 5 „ 23 „
d) „ 6 „ 45 „
e) „ 7 „ 12 „
f) „ 7 „ 14 „
g) „ 7 „ 22 „
*Fig. 33 und Fig. 34. Czermak'scher Vagusdruckversuch.
*Fig. 35. Tachycardie.
*Fig. 36. Regelmässige Herzaction (92 Pulse in der Minute).
*Fig. 37. Trachycardie.
*Fig. 38 und Fig. 39. Czermak'scher Vagusdruckversuch.

Fig. 40—44 gehören zu Fall K. (Fall 3 der I. Gruppe.)

*Fig. 40. Regelmässige Herzthätigkeit.
*Fig. 41—44. Regelmässiger Vs-Ausfall nach jeder zweiten Vorhofsystole. Fig. 41, 42 und 43 bei * ventr. Extrasystole.

Fig. 45—50 gehören zu Fall M. (Fall 1 d. II. Gruppe.)

Fig. 45—50. Dissociation der Vorhof- und Kammerthätigkeit. In Fig. 48 scheinbarer Vs-Ausfall nach jeder zweiten Vorhofsystole. In Fig. 49 sieht man, dass durch geringfügige Rhythmusänderungen in der Schlagfolge des Vorhofes das deutliche Bild der Dissociation in ein Bild eines scheinbaren Vs-Ausfalles nach jeder zweiten Vorhofsystole übergehen kann. In Fig. 50 scheinbar regelmässige Herzaction.

*Fig. 51—54. Dissociation der Vorhof- und Kammerthätigkeit gehören zu Fall N. (Fall 2 der II. Gruppe.)

V.

Aus dem Laboratorium der hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin.

Ueber die Wirkung der Borsäure auf einige Bakterien der sogenannten Fleisch- und Wurstvergiftungen.

Von

Oberstabsarzt z. D. Dr. **R. Bassenge**.

Von Seiten der Gegner und Anhänger der Nahrungsmittel-Conservirung vermittels Borsäure werden dauernd neue Argumente aus den verschiedensten Versuchsanordnungen beigebracht, um entweder die Schädlichkeit oder die Unschädlichkeit der Borsäure auf den menschlichen und thierischen Organismus zu erweisen. Das letzte Wort in dieser Streitfrage hat zunächst noch Liebreich[1]) behalten, welcher durch Schwitzversuche an Studenten nachgewiesen hat, dass ein nicht unbeträchtlicher Theil der dem Menschen einverleibten Borsäure durch die Schweissdrüsen entleert wird, welche so gewissermaassen für die Nierensecretion eintreten.

Während nun die Frage der Schädlichkeit der Borsäure für den menschlichen Körper heiss umstritten ist, scheint der Nutzen der Borsäure für die Conservirung von Nahrungsmitteln, insbesondere von animalischen wie Fleisch und Wurst, allseitig anerkannt zu sein, indem auch von den Gegnern als feststehend anerkannt wird, dass genügend grosse Mengen von Borsäure in Fleisch und Fleischconserven die stinkende Fäulniss und offenkundige Zersetzung des Fleisches zu verhindern oder hinauszuschieben im Stande sind. Wenn der Borsäure diese fäulnissverhindernden Eigenschaften nicht zukämen, würde sie sich weder der Empfehlung Liebreichs[2]) im Reichs-Medizinal-Kalender als Conservirungsmittel für Milch und Fleisch noch der fortdauernden um-

1) O. Liebreich, Ueber die Ausscheidung der Borsäure beim Menschen durch den Schweiss. Therap. Monatshefte. August 1904.

2) O. Liebreich, Anwendung, Dosirung und Arzneiform der gebräuchlichen, der neu eingeführten und der in dem Arzneibuch für das deutsche Reich (Pharmacopoea Germanica ed. IV) 1900 enthaltenen Heilmittel. Reichs-Medicinal-Kalender. 1905. I. Th. S. 3.



fangreichen Verwendung Seitens der Fleischconserven-Fabrikanten zu erfreuen haben.

Die entwickelungshemmenden Eigenschaften der Borsäure auf Fäulnissbacterien in Fleischconserven sind somit durch jahrelange Erfahrungen empirisch bestätigt. Systematische Untersuchungen über die keimtödtenden und entwickelungshemmenden Eigenschaften der Borsäure auf Fäulnissbacterien sind meines Wissens noch nicht angestellt worden, sie erübrigen sich ja auch, da diese Eigenschaft in Deutschland praktisch nur für Nahrungsmittelfälscher in Betracht kommt, nachdem der Bundesrath laut Bekanntmachung des Reichskanzlers vom 18. Februar 1902[1]) bestimmt hat, dass Borsäure bei der gewerbsmässigen Zubereitung von Fleisch nicht mehr angewendet werden darf.

Merkwürdiger und bezeichnender Weise existiren keine Untersuchungen darüber, ob der Zusatz von Borsäure zu Fleischconserven nicht nur die Fäulnissbacterien an der Entwickelung hindert, sondern ob er auch diejenigen Bacterien unschädlich macht, welche für die Entstehung der so ausserordentlich gefürchteten und durch Massenerkrankungen Aufsehen erregenden Fleisch- und Wurstvergiftungen verantwortlich zu machen sind. Von einem Nutzen der Borsäure für die Fleischconservirung wäre man vom Standpunkt des Arztes erst dann zu sprechen berechtigt, wenn Borsäurezusatz zu Fleischconserven auch diese gefährlichen Fleisch- und Wurstgift-Bacterien mit Sicherheit vernichtete, während der Schlächter nur das Interesse hat, dass durch Entwickelungshemmung der Fäulnissbacterien mittels Borsäure seine Waare marktfähig bleibt.

Für die nachfolgend mitgetheilten Versuche standen zur Verfügung 1. Culturen von Bac. botulinus, 2. zwei verschiedene von van Ermengem gezüchtete Fleischvergiftungsbacillen, 3. ein von B. Fischer-Kiel gelegentlich einer Massenerkrankung isolirter, als Enteritis-Futterkamp bezeichneter Bacillus. Dann erschien es auch nicht unwichtig, die Untersuchungen über die Einwirkungen der Borsäure auch auf andere Krankheitserreger, welche als Eintrittspforte in den menschlichen Körper den Digestionstractus haben, auszudehnen, nämlich auf den Gaffky-Eberth-schen Bacillus und auf Bacterium coli.

Versuchsanordnung: Abgemessene Mengen alkalischer Bouillon wurden mit $^1/_2$—1—2,5 und 5 pCt. Borsäure versetzt und diese im Dampftopf gut gelöst. Diese Borsäure-Bouillonröhrchen wurden mit gleichen Mengen (eine Oese 24 stündiger Bouilloncultur) von Bac. van Ermengem-Aertryck, Bac. van Ermengem-Willebroek, Bac. enteritidis-Futterkamp (Bernh. Fischer), Bac. Gaffky-Eberth und Bacter. coli beschickt; dazu wurden die nöthigen Controlen angelegt. Nach 24 stündigem Aufenthalt im Brutschrank wurden sämmtliche Röhrchen, auch diejenigen, welche makroskopisch und mikroskopisch keine Spuren von Wachsthum zeigten, bakteriologisch durch reichliche Aussaaten auf andere Nährböden (Bouillon und Agarplatten) weiter verarbeitet. Das Endresultat ergiebt sich aus nachstehender Uebersicht:

1) Reichs-Gesetz-Blatt. 1902. S. 48.

I. Entwickelungshemmung bei Aussaat in Borsäure-Bouillon.

No.	Verwendete Mikroorganismen	Borsäure-Zusatz			
		5 pCt.	2,5pCt.	1 pCt.	$^1/_2$ pCt.
1.	Bac. van Ermengem-Aertryck	†	††	††	†††
2.	Bac. van Ermengem-Willebroek	†	††	††	†††
3.	Bac. enteritidis-Futterkamp (Bernh. Fischer-Kiel)	0	†	††	†††
4.	Bac. Gaffky-Eberth	0	0	††	†††
5.	Bacterium coli	0	0	††	†††

††† Reichliche Entwickelung (entsprechend der Entwickelung in der Controle).
†† Mässige Entwickelung.
† Noch erkennbare deutliche Entwickelung.
0 Vollständige Entwickelungshemmung.

Die Wiederholung der Versuche führte zu demselben Ergebniss, so dass sich daraus ergiebt, dass eine $^1/_2$ proc. Borsäurelösung auf die Entwickelung der zur Untersuchung verwendeten Bacterien keinen, eine 1 proc. Lösung einen nur geringen Einfluss ausübt. Selbst 5 proc. Lösung vermochte die Entwickelung der van Ermengem'schen Bacillen nicht gänzlich zu unterdrücken, während Bacillus enteritidis Futterkamp, Bacillus Gaffky-Eberth und Bacterium coli in ihrer Entwickelung vollständig gehemmt wurden.

In einer zweiten Reihe von Versuchen sollte des Weiteren festgestellt werden, ob und welche Borsäuremengen genügen, um die zu den Versuchen benutzten Bacterien in Culturen abzutödten. Die Versuche wurden demgemäss in der Weise angestellt, dass die Borsäure den gut gewachsenen 24stündigen Culturen der betreffenden Bacterienarten zugesetzt wurde. Nach ein- bis sechstägiger Einwirkung der Borsäure auf die Culturen im Brutschrank wurden Proben der Culturen auf Agarplatten ausgesät. Das Endresultat ergiebt sich aus nachstehender Uebersicht:

II. Abtödtung von Bakterien-Culturen durch Borsäure.

No.	Verwendete Mikroorganismen	Borsäure-Zusatz			
		5 pCt.	2,5pCt.	1 pCt.	$^1/_2$ pCt.
1.	Bac. van Ermengem-Aertryck	†††	†††	†††	†††
2.	Bac. van Ermengem-Willebroek	†††	†††	†††	†††
3.	Bac. enteritidis-Futterkamp (Bernh. Fischer-Kiel)	†††	†††	†††	†††
4.	Bac. Gaffky-Eberth	†††	†††	†††	†††
5.	Bacterium coli	†††	†††	†††	†††

††† Reichliche Entwickelung wie in der Controle.

Demnach übt Borsäure bei einer Verwendung im Verhältniss von 5 pCt., auch nach mehrtägiger Einwirkung, keine keimtödtenden Eigenschaften auf die zu den Versuchen verwendeten Bacterien aus.

Endlich wurden noch in ähnlicher Weise Versuche mit Bacillus botulinus angestellt. Als Nährboden wurde 2proc. Traubenzuckerbouillon benutzt, in welcher der Bacillus botulinus sich reichlich entwickelte. Auch bei diesen Versuchen war das Ergebniss ein ähnliches, indem durch 2,5 Procentgehalt an Borsäure im Nährboden die Entwickelung nicht mehr gehemmt wurde und in dem Zusatz von 5 pCt. Borsäure zu einer Cultur diese nicht völlig zu vernichten vermochte.

Die Borsäure löste sich in der Nährbouillon nur in geringen Mengen (1—2 pCt.) leicht. In stärkeren Concentrationen war hierzu Erhitzen im Dampftopf nöthig; bis 8 pCt. Borsäure blieb nach der Lösung in hoher Temperatur dann auch beim Abkühlen auf 20° C. gelöst. Die Entwickelungshemmungs-Versuche in den auf 20° C. abgekühlten Bouillonröhrchen boten nicht die geringsten Schwierigkeiten. Bei den Abtödtungsversuchen der voll entwickelten Culturen mussten die Borsäurezusätze durch entsprechend concentrirte Borsäure-Lösungen in Bouillon geschehen. In den mit 5 pCt. Borsäure versetzten Culturen fiel dann meist ein kleiner Theil der Borsäure in Substanz aus. Das Endergebniss der Versuche wird jedenfalls durch diesen kleinen Fehler nicht geändert, da höhere Zusätze als 2 pCt. Borsäure zu Nahrungsmitteln auch von den Anhängern der Borsäureverwendung weder für nöthig, noch für zulässig gehalten werden.

Die Versuche haben aber ergeben, dass die hier besonders in Betracht gezogenen Bacterien des Fleisch- und Wurstgiftes durch einen Zusatz von 2 pCt. Borsäure weder in der Entwickelung gehemmt, noch viel weniger dadurch abgetödtet werden. Somit hat der Borsäurezusatz zu Nahrungsmitteln zur Befreiung derselben von pathogenen, für Menschen besonders gefährlichen Mikroorganismen nicht den geringsten Zweck. Ein durch derartige Bacterien inficirtes Fleischpräparat würde nichts von seiner Gefährlichkeit für die menschliche Gesundheit einbüssen, während die conservirenden Eigenschaften der Borsäure die Zersetzung durch die weniger widerstandsfähigen Fäulnissbacterien verhindern und so der an sich gesundheitsschädlichen vergifteten Nahrung das Aussehen einer gut erhaltenen oder frischen Fleischconserve verleihen würde. Aus diesem Grunde berechtigen die vorstehend mitgetheilten Versuche zu dem Schluss, dass die Conservirung von animalischen Nahrungsmitteln mittelst Borsäure für den reellen Fabrikanten praktisch keinen Nutzen bietet, für den Consumenten aber in Folge der Unwirksamkeit der Borsäure auf die genannten pathogenen Bacterien eine schwere Gefahr in sich schliesst.

VI.

Aus der I. medicinischen Klinik zu Berlin.

Der Oberflächendruck und seine Bedeutung in der klinischen Medicin.

Von

J. Traube und **F. Blumenthal.**

(Mit 1 Figur im Text.)

Vor einigen Monaten hat der eine von uns in 2 Arbeiten, welche in Pflüger's Archiv[1]) erschienen sind, die folgende Theorie entwickelt:

Die Theilchen einer Flüssigkeit stehen bekanntlich in Folge der Anziehung, welcher wir den Namen: Cohäsion beilegen, unter der Wirkung eines Druckes, welcher als innerer Druck, oder auch Binnendruck oder Cohäsionsdruck[2]) bezeichnet wird. Dieser Druck beziffert sich für die meisten Flüssigkeiten unter gewöhnlichen Umständen auf 800 bis 1000 Atmosphären. Da indessen ein im Innern einer Flüssigkeitsmasse befindliches Theilchen die Wirkung jenes Druckes nach allen Richtungen in gleicher Stärke erfährt, so verhält es sich so, als ob es überhaupt keinen Druckkräften unterworfen wäre. Anders dagegen ist dieses mit einem in der Oberfläche befindlichen Theilchen. Dasselbe wird nach dem Innern der Flüssigkeit hingezogen. Die Oberfläche steht infolge der Wirkung des Cohäsionsdruckes unter einer Spannung — der Oberflächenspannung —, welche die Oberfläche nach dem Innern der Flüssigkeit zu ziehen bestrebt ist und unter deren Einflusse eine frei bewegliche Oberfläche auf ein Minimum der Ausdehnung reducirt wird.

Je grösser der Cohäsionsdruck ist, um so grösser ist auch die Oberflächenspannung.

Wir wollen uns nun 2 Flüssigkeiten mit verschiedener Oberflächenspannung durch eine Membran getrennt denken, und zwar möge die Membran die Eigenschaften einer „lebenden" Membran haben, d. h. sie sei so beschaffen, dass durch schnelle Fortführung, Aufzehrung oder Umwandlung der diosmirten Stoffe stets das ursprüngliche osmotische Gefälle in der Flüssigkeit vorhanden bleibt, dass also eine **wirkliche** Osmose und nicht etwa nur eine **Diffusionsosmose** statthat. Dann lässt sich Folgendes voraussagen:

Die Richtung und Geschwindigkeit der Osmose wird be-

---

1) J. **Traube**, Theorie der Osmose und Narkose. Pflüger's Archiv. Bd. 105. S. 541. 1904 und Der Oberflächendruck und seine Bedeutung im Organismus. Ibid. Bd. 105. S. 559. 1904.

2) Vergl. J. **Traube**, Grundriss der physikalischen Chemie. Enke, Stuttgart 1904. S. 94, 116, 122 und 146.



stimmt durch den Unterschied der Oberflächenspannungen der beiden Flüssigkeiten.

Diejenige Flüssigkeit, deren Oberflächenspannung die geringere ist, deren Oberfläche demnach vom Innern der Flüssigkeit den geringeren Zug erfährt, wird die Tendenz haben, durch die Membran hindurch in die Flüssigkeit mit grösserer Oberflächenspannung hineinzudiosmiren.

Die treibende Kraft der Osmose ist danach die Differenz der Oberflächenspannungen oder der Oberflächendruck.

Dass es sich hier nicht um eine Annahme handelt rein hypothetischer Natur, sondern um eine Annahme, welcher durch ein grosses Thatsachenmaterial ein festes Fundament gegeben wurde, hat J. Traube gezeigt, indem er die auf Plasmolyse etc. beruhenden osmotischen Versuche von Overton u. a. in Beziehung setzte zu seinen eigenen Messungen der Oberflächenspannung. An einem grossen Zahlenmaterial bestätigte sich hierbei, dass nur solche Flüssigkeiten in die betreffenden Pflanzen- und Thierzellen einzutreten vermögen, deren Oberflächenspannung geringer ist als der Zellinhalt, und es zeigte sich, dass die Geschwindigkeit der diosmirenden Flüssigkeit ausnahmslos parallel geht der Oberflächenspannung der diosmirenden Flüssigkeit.

Diese Einführung des Oberflächendruckes als treibende Kraft der Osmose in die Physiologie hat insofern eine fundamentale Bedeutung, als man bekanntlich bisher den osmotischen Druck als treibende Kraft der Osmose betrachtete, es sich aber herausstellt, dass Oberflächendruck und osmotischer Druck durchaus verschiedene Begriffe sind. Während für den osmotischen Druck bekanntlich nur die Anzahl gelöster Moleküle und Ionen, nicht aber die Qualität derselben in Betracht kommt, wird der Oberflächendruck durch die Qualität gelöster Stoffe in oft ausserordentlich verschiedener Weise beeinflusst. 1 Grammmolekül Amylalkohol erniedrigt die Oberflächenspannung ebenso stark wie 81 Grammmoleküle Methylalkohol, während der osmotische Druck von je einem Grammmoleküle beider Stoffe in gleicher Weise beeinflusst wird.

Setzt man einen Behälter mit Zuckerlösung, welcher mit einem Steigrohr verbunden ist, in einen Behälter mit Wasser, und werden Wasser und Zuckerlösung durch eine semipermeable Membran getrennt, so tritt bekanntlich Wasser so lange in die Zuckerlösung, bis ein bestimmter osmotischer Druck im Steigrohre erreicht ist. Van't Hoff schreibt den Zuckermolekülen einen gewissen osmotischen Druck zu, der in ähnlicher Weise kinetisch gedeutet wird wie der Spannkraftsdruck der Gase und dieser osmotische Ueberdruck wird als die Ursache des osmotischen Phänomens angesehen. Nach den hier vertretenen Anschauungen ist die Ursache des Eintretens von Wasser in die Zuckerlösung eine wesentlich einfachere und wohl auch verständlichere.

Wasser tritt deshalb in die Zuckerlösung, weil die Oberflächenspannung der letzteren grösser ist als diejenige des Wassers. Der osmotische Druck, welcher sich in der Röhre einstellt, ist nicht die treibende Kraft der Osmose, sondern ein Gegendruck, welcher dem Oberflächendruck entgegenwirkt, und welcher, soweit wir bis jetzt annehmen können, der Anzahl der gelösten Moleküle proportional sein würde.

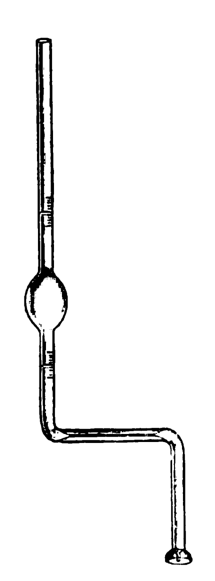
Wir können aber, wie in physikalischen und chemischen Zeitschriften demnächst erörtert werden soll, von der Einführung des osmotischen Druckes ganz absehen, wenn wir den Satz aussprechen:

Die treibende Kraft der Osmose ist dem Unterschiede der Oberflächenspannungen beider Flüssigkeiten direct und dem Unterschiede der Zahlen gelöster Moleküle (bezw. Ionen) auf beiden Seiten umgekehrt proportional.

Es wurde (l. c.) gezeigt dass vom Standpunkte dieser Anschauungen aus viele Vorgänge im Organismus verständlich werden, bei welchen manche glaubten, wieder zu vitalen Kräften ihre Zuflucht nehmen zu sollen. Ueber die Anwendungen und Bestätigungen der Theorie auf die Narcotica, die Arzneimittelwirkung im Allgemeinen, auf die katalytischen Vorgänge etc. vergl. die citirten Abhandlungen.

In der vorliegenden Abhandlung haben wir nun versucht, in weit ausgedehntem Maasse, als dies in den bereits veröffentlichten Mittheilungen geschehen ist, die Theorie anzuwenden auf eine Reihe thierischer Vorgänge, in der Absicht, einmal die Richtigkeit der Theorie zu prüfen, andrerseits in der Hoffnung, dabei vielleicht zu Ergebnissen zu gelangen, welche für die Diagnose von Krankheiten, sowie die Beurtheilung von Nahrungs- und Arzneimitteln von Bedeutung sein würden.

Wir sind hierbei insbesondere Herrn Geheimrath von Leyden zu Dank verpflichtet für die liebenswürdige Bereitwilligkeit, mit welcher er uns das reiche Material seiner Klinik zur Verfügung gestellt hat. Ebenso schulden wir aus demselben Grunde herzlichen Dank den Herren Dr. J. Boas und Albu, sowie auch Herrn Prof. Dr. Casper.



Wir bedurften zunächst einer einfachen Methode zur Messung der Oberflächenspannung. Am geeignetsten erweist sich die stalagmometrische Tropfmethode von J. Traube.

Das Stalagmometer (vergl. Figur) ist eine passend hergestellte Tropfpipette, in welcher ein bestimmtes Flüssigkeitsvolumen durch 2 Marken abgegrenzt ist.

Der Ausfluss wird durch eine Capillarröhre geregelt, und der Tropfen bildet sich an einer kreisförmigen Endfläche von bestimmten Dimensionen. Die Flüssigkeit wird mit Hülfe eines Gummiballes in den Apparat eingesaugt und man bestimmt nun einfach die Zahl der Tropfen, welche in dem abgegrenzten Volumen enthalten sind. Diese Tropfenzahl ist naturgemäss um so grösser, je geringer das Volumen des einzelnen Tropfens ist, und dieses Volumen wiederum ist (bis auf 2 pCt. Annäherung) der Steighöhe im capillaren Rohre und somit auch der Oberflächenspannung proportional[1]). Das Verhältniss der Tropfenzahlen zweier Flüssigkeiten ist somit gleich dem reciproken Verhältniss der Steighöhen. Kennt man für einen Apparat die Tropfenzahl für Wasser

1) Vergl. diese und folgende Seiten.

als Normalflüssigkeit, so genügt die Bestimmung der Tropfenzahl der zu untersuchenden Flüssigkeit, um deren Oberflächenspannung zu bestimmen. Je grösser die Tropfenzahl ist, um so geringer ist die Oberflächenspannung.

Dieser überaus einfach zu handhabende Apparat wird für Wasser justirt geliefert von der Firma C. Gerhardt, Lager chem. Utensilien in Bonn. In der Beschreibung finden sich einige kleine beim Gebrauche des Apparates zu befolgende Vorsichtsmaassregeln.

Die Vorgänge im Magen.

Bereits in der citirten Abhandlung (Pflüger's Archiv 105, S. 559) wurde kurz auf die Verdauungsvorgänge im Magen und Darm hingewiesen. Es kam uns aber darauf an, die Theorie an einem grösseren Material zu prüfen.

Da der Mageninhalt zum Blute diosmirt, so fordert die Theorie, dass die Oberflächenspannung des Mageninhalts geringer ist als diejenige des Blutes. Die Resorption wird umso leichter erfolgen, je grösser die treibende Kraft, der Oberflächendruck, ist, d. i. die Differenz der Oberflächenspannungen von Mageninhalt und Blut. Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass die Bildung von Albumosen und Peptonen im Magen im Lichte dieser Theorie einen ganz bestimmten Zweck hat: nämlich die Oberflächenspannung zu verringern. Während gelöste Eiweissstoffe die Oberflächenspannung des Wassers nur in sehr geringem Maasse beeinflussen, bringen die geringsten Peptonmengen eine sehr erhebliche Verminderung der Oberflächenspannung hervor. Die fortschreitende Peptonbildung erleichtert somit die Resorption.

Zunächst war es wünschenswerth eine Anzahl von Blutarten auf die Oberflächenspannung zu prüfen.

Zu allen Untersuchungen bedienten wir uns zweier Stalagmometer. Mageninhalte, Urine, Milcharten, Exsudate etc. wurden sämmtlich in einem Stalagmometer untersucht, welches bei Zimmertemperatur für Wasser 53,0 Tropfen ergab. Für die Blutarten wurde wegen der grösseren Zähigkeit und der Ausscheidung von Fibrin ein Stalagmometer mit breiterer Capillarröhre benutzt, welches für Wasser 48 Tropfen bei Zimmertemperatur ergab. Um alle Angaben auf das Stalagmometer (Wasser = 53 Tropfen) zu reduciren, wurden die gefundenen Tropfenzahlen für Blut mit $\frac{53}{48}$ multiplicirt, da eine annähernde Proportionalität der Tropfenzahlen für verschiedene Stalagmometer vorhanden ist. Wir haben uns im Uebrigen damit begnügt, einfach allgemein die Tropfenzahl bezogen auf das genannte Stalagmometer zu veröffentlichen[1]). Diese Angabe genügt für unsere Zwecke; will man die absolute Constante der Oberflächenspannung γ berechnen, so setze man[2]) bei $15^0\ \gamma =$

1) Um die Angaben verschiedener Arbeiten mit einander vergleichen zu können, ist es zweckmässig, die Beobachtungen auf ein Stalagmometer umzurechnen, welcher für Wasser die Tropfenzahl = 100 ergiebt. Man hat dann einfach die Angaben dieser Arbeit mit $\frac{100}{53}$ zu multipliciren.

2) J. Traube, Grundr. d. physik. Chem. Enke 1904. S. 146.



$7{,}30\ s\ \frac{Zw}{Z}$ Centimetergramm $= 7158{,}4\ s\ \frac{Zw}{Z}$ Ergs, wenn Zw und Z die Tropfenzahlen für Wasser und die betreffende Flüssigkeit und s das specifische Gewicht derselben ist. Wir glaubten indessen für den Zweck dieser Untersuchungen von der Bestimmung der specifischen Gewichte absehen zu können.

Um die Fällung des Fibrins möglichst zu verhindern, wurde meist dem Blute etwas Ammoniumoxalatlösung zugesetzt (auf 100 ccm etwa 5 ccm einer 10 proc. Oxalatlösung). Besondere Versuche zeigten, dass hierdurch kein Fehler, welcher grösser war als ± 1 Tropfen in die Messungen hineingetragen wurde. Immerhin sind die Werthe für Blut nicht ganz so genau wie die übrigen Werthe, da insbesondere die theilweise Coagulation einen Fehler von ± 2 Tropfen bewirken kann.

	Z
Menschenblut aus Placenta	59,7
„ einer Frau mit Ovarialkrebs	56,4
„ „ „ „ Embolie	57,8
„ „ „ „ Diabetes insipidus	55,6
Blutserum derselben Frau an einem andern Tage	55,9
„ einer Frau bei pernic. Anämie	56,4
Frisches Blut vom Schweine	60,9
„ „ „ Kaninchen I	55,9
„ „ „ „ II	54,7
„ „ „ Meerschweinchen	57,9
„ „ „ Huhn	57,9
Serum vom Rinde	56,1

Diese Untersuchungen sind nur als vorläufige zu betrachten; es wird sich sicherlich lohnen, dieselben fortzusetzen; möglicherweise ergeben sich dann Unterschiede bei verschiedenen Individuen derselben Species, oder verschiedenen Thierarten, insbesondere auch bei gewissen Erkrankungen[1]), die von Interesse sein könnten.

Uns interessirt hier in erster Linie, dass das Blut eine Oberflächenspannung hat, welche nicht um sehr vieles geringer ist als diejenige des Wassers. Es ist dieses Ergebniss nicht wunderbar, da die im Blute gelösten Eiweissstoffe, Salze etc. sämmtlich zu denen gehören, welche die Oberflächenspannung des Wassers nur wenig erniedrigen. Blutserum giebt fast dieselbe Tropfenzahl wie das Blut als solches.

Die folgende Tabelle enthält unsere auf das obige Stalagmometer (Zw = 53) bezogenen Ergebnisse bei einer grösseren Anzahl von Mageninhalten Gesunder oder solcher Kranken, die nur an einer leichteren Functionsstörung des Magens litten.

Sämmtliche von uns untersuchten Mageninhalte wurden etwa 1 Stunde nach dem bekannten Probefrühstück (Boas) entnommen und an demselben Tage meist kurz vor der Untersuchung filtrirt, von uns untersucht.

1) Aus inzwischen angestellten Untersuchungen von Herrn Dr. Bickel (vergl. Verh. d. Vereins f. inn. Med., Berliner u. deutsche med. Wochenschr.) ergiebt sich, dass urämisches Blut eine grössere Tropfenzahl zeigt, wie normales Blut.



Wir veröffentlichen sämmtliche Werthe. Die Diagnose verdankten wir meist den Herren DDr. Albu und Boas.

	Z
Mageninhalt normal	64,3
"	66,2
"	63,0
Peracidität	66,3
"	67,5
"	66,7
"	67,0
"	66,0
"	64,2
"	65,0
"	66,1
"	66,7
"	64,6
"	66,1
"	64,1
"	65,0
"	65,2
"	67,2
Säuremengenorm; nerv. Magenerschlaffung	66,1
Magenerschlaffung, Nephritis	67,7
Dysenterie	65,0
Blutgehalt des Stuhles	64,0
Dyspepsia nervosa	64,1
" " und Enteroptose	66,6
Peracidität + Atonie	65,3
" "	65,7
" "	67,0
" "	65,8
Subacidität	66,8
"	67,5
"	65,0
Pankreascarcinom (Mageninhalt normal)	67,8
Anacidität	64,6

Bei allen diesen zahlreichen Mageninhalten zeigt sich, dass die Tropfenzahlen im Einklang mit der Theorie grösser sind, als diejenigen des Blutes und dass sie sämmtlich innerhalb sehr enger Grenzen liegen.

Dieses Ergebniss lässt, wie bereits l. c. p. 561 hervorgehoben wurde, eine einfache Deutung zu. Wir können annehmen, dass bei gesundem Magen und Darm die Peptonbildung bis zu einem Maximum ansteigt und alsdann in Folge der Resorption ein Gleichgewicht zwischen den neugebildeten und fortgeführten Peptonen sich einstellt. Zu ganz derselben Folgerung ist Professor Bernstein[1]) in Halle gelangt und ebenso Zunz in Brüssel, wie derselbe uns brieflich gütigst mittheilte.

Wenn nun eine schwerere Magenerkrankung vorliegt, so wird offenbar die Resorption mehr oder weniger erschwert werden. Damit dieselbe erfolgen kann, wird die treibende Kraft (der Oberflächendruck) eine grössere

1) Bernstein, Lehrb. d. Physiolog. 1894. S. 181 u. 220.

werden. Jedenfalls wird unter solchen Umständen die Bildung von Peptonen oder anderen Stoffen, welche die Oberflächenspannung des Wassers vermindern, weiter fortschreiten können, als unter normalen Umständen, insofern die **normale** treibende Kraft zur Resorption nicht ausreicht. Die Tropfenzahl wird daher eine grössere werden.

Die folgende Tabelle zeigt, dass dies der Fall zu sein scheint:

	Z	
Carcinom	67,0	äusserst wenig Milchsäure
„	69,0	wenig Milchsäure
„	72,8	viel Milchsäure
„	74,3	„ „
„	72,6	„ „
„	71,8	„ „
„	74,1	„ „
Perniciöse Anämie mit Milchsäure, 3 Entnahmen .	69,9, 68,0, 68,6	
Pylorusstenose, 2 Entnahmen	71,0 und 69,8	
Benigne Pylorusstenose	71,0	
Ulcus ventriculi, leichte blutige Färbung . . .	71,0	
Gastritis chronica	69,5	
„ „	72,3	
„ „ subacida	66,0.	

Es scheint, dass diese Ergebnisse von nicht unerheblichem klinischen Interesse sind.

Niedrige Tropfenzahlen sprechen beispielsweise nicht dafür, dass eine sehr schwere functionelle Störung des Magens, wie z. B. bei ausgesprochenem Magencarcinom, vorliegt, während hohe Tropfenzahlen bei einem Mageninhalte, dessen Diagnose nicht sicher steht, zu grösserer Vorsicht und ernsterer Prüfung Veranlassung geben sollten.

Nur in einem bestimmten Falle kann auch bei einer leichteren Magenstörung eine grössere Tropfenzahl die Folge sein: nämlich dann, wenn der Mageninhalt mehr oder weniger grosse Gallenmengen enthält. Es ist dieses nicht wunderbar, da nach den bereits l. c. p. 563 erfolgten Untersuchungen die Galle die Oberflächenspannung des Wassers sehr erheblich herabdrückt.

Folgende Mageninhalte, die schon durch die grüne oder grünliche Farbe und ihre theilweise grosse Zähigkeit das Vorhandensein grösserer Gallenmengen erkennen liessen, ergaben die folgenden Tropfenzahlen:

	Z
Mageninhalt grün, Peracidität mit Galle	72,6
„ „ „ „ „	77,4
„ „ „ „ „	74,0
„ „ „ „ „	68,0
„ grüngelb „ wahrscheinlich Galle	70,0
„ „ „ sehr zähe, wahrscheinlich Galle .	69,2
„ „ Anacidität mit Gallenrückfluss	73,0.

Eine sehr geringe Tropfenzahl $Z = 60,4$ fanden wir in einem Falle von Anacidität, wo kein Pepton nachweisbar war; ebenso fanden wir bei Crises gastriques $Z = 62,6$.

Nur 2 bis 3 Fälle lagen uns vor, wo die Diagnose mit unserer

Theorie anscheinend nicht im Einklang stand; es handelte sich um einen Fall, wo die Diagnose auf Ulcus ventriculi lautete, die Tropfenzahl aber nur 62,0 betrug, und ferner 2 Fälle, bei denen die Diagnose normal gestellt wurde, aber die Tropfenzahlen 69,4 bezw. 71,0 sich ergaben.

Im letzteren Falle wurde von uns festgestellt, dass trotz einer Gesammt-Acidität des Mageninhalts $= 54 \frac{1}{10}$ N.NaOH die Salzsäure fast völlig fehlte, auch keine Milchsäure vorhanden war, es musste daher eine abnorme Säuregährung stattgefunden haben, und wie der ranzige Geruch des Mageninhalts zu erkennen gab, scheint es sich um eine abnorme Buttersäuregährung gehandelt zu haben.

Dieser Fall ist insofern charakteristisch, als derselbe zeigt, dass die so überaus einfach ausführbare stalagmometrische Methode sicherlich in manchen Fällen für die functionelle Diagnostik des Magens nicht ohne Werth ist.

Die von uns geprüften Mageninhalte wurden stets an demselben Tage untersucht und fast immer kurz vor der Messung filtrirt. Es zeigte sich, dass dieses sehr nothwendig war, denn namentlich wenn dieselben in filtrirtem Zustande einige Zeit standen, zeigte sich bereits häufig eine mehr oder weniger beträchtliche Abnahme der Tropfenzahl.

Diese Abnahme war am geringsten bei den stark gallehaltigen Mageninhalten. So zeigte beispielsweise ein stark galliger Mageninhalt von 77,4 Tropfen noch nach 7 Tagen dieselbe Tropfenzahl; dahingegen zeigten alle anderen Mageninhalte unter allmälig eintretender Pilzbildung eine fortschreitende Abnahme der Tropfenzahl, die anscheinend bis zu einem Minimum fortschreitet.

Vielleicht hat man hier eine einfache Methode, welche gestattet, zu bestimmen, eine wie grosse Peptonmenge von den sich bildenden Bakterien aufgezehrt wird, und es ist beabsichtigt, diese Methode in Hinsicht auf gewisse Probleme der Bakteriologie zu verwerthen[1]). So zeigte beispielsweise ein carcinomatöser Mageninhalt nach der Filtration sogleich untersucht 74,3 Tropfen, nach 2 Tagen 71,7 Tropfen und nach 7 Tagen 69,6 Tropfen. Die anderen carcinomatösen Mageninhalte verhielten sich sehr annähernd ebenso, während die Abnahme der Tropfenzahl bei Peracidität etc. meist viel weniger beträchtlich war[2]).

Die Nierenvorgänge.

Die Theorie lässt hier, wie bereits Pflüger's Archiv 105, S. 564 u. f. erwähnt wurde, Folgendes voraussehen:

Die Oberflächenspannung des Urins kann bei gesunden Nieren keinesfalls wesentlich geringer sein, als diejenige des Blutes, da offenbar die Arbeit der Niere um so mehr erschwert wird, je geringer die Oberflächenspannung des Urins ist. Wenn auch der mechanische Druck von Seiten des Herzens sich der Wirkung des inneren Druckes des Urins

1) Anm. während der Correctur: Versuche nach dieser Richtung sind im Gange.

2) Inzwischen ist Herr Dr. Bickel (vgl. die Anm. S. 121) durch Versuche mit reinem Magensafte zu einer vollen Bestätigung unserer Ergebnisse gelangt.



hinzuaddirt, um die Gegenkraft, welche der innere Druck des Blutes bildet, zu überwinden, so ist doch bekannt, dass auch bei negativem Druck in den Nierencapillaren eine Urinabsonderung erfolgen kann, was nur möglich ist, wenn der innere Druck des Blutes und dessen Oberflächenspannung geringer ist als die entsprechenden Werthe für den Urin. Die Theorie des Oberflächendrucks macht hier eine Thatsache verständlich, welche die osmotische Theorie nicht zu erklären vermag.

Die gesunde Niere besitzt die Fähigkeit, bei den Filtrationsprocessen capillare active[1]) Stoffe wie Phenol, Indol, Benzoësäure etc. in Stoffe zu verwandeln, wie Phenolschwefelsäure, Indoxylschwefelsäure, Hippursäure etc., welche wesentlich capillar-inactiver sind.

Stoffe, wie Harnstoff, Chlornatrium und andere Salze (auch Zucker, Eiweiss) beeinflussen die Oberflächenspannung des Urins sehr wenig, so dass die Tropfenzahl nur unerhebliche Schwankungen zeigt, wenn etwa der Urin desselben Individuums zu verschiedenen Zeiten ein verschiedenes specifisches Gewicht hat.

Wir begnügen uns damit, in der folgenden Tabelle nur einen Theil der von uns an Urinen festgestellten Messungen zu veröffentlichen, soweit dieselben sich auf Urine beziehen von normalen Menschen oder solchen Kranken, deren Nieren nichts an ihrer Arbeitsfähigkeit eingebüsst haben.

Urine:	Z Tropfenzahl für Wasser = 53,0 Tropfen
Normal	54,3
„	59.6
„	58,5
„	56,0, 58,4, 58,7, 59,7, 57,9
Diabetes	59,0
„	56,3
„ insipidus	53,5
„ „	53,8
Albuminurie, Scharlach	54,8
Polyurie, Schrumpfniere	56,0
Schrumpfniere, Arteriosklerose, Apoplexie	60,2
Schrumpfniere	54,6, 54,9
Asthma bronchiale	53,9, 54,0
Pneumonie p. Krisis	59,7, 58,3
Progr. Lungentuberkulose	56,6, 58,2
Beginnende Tuberkulose	58,0, 55,8
Gelenkrheumatismus	54,7, 56,5
„	55,9
Scharlach, kein hohes Fieber	58,1
Chorea	58,7

Die Tabelle lehrt, dass bei einer gut secernirenden Niere die Tropfenzahl des Urins von derjenigen des Blutes jedenfalls nicht sehr verschieden ist und die Tropfenzahl 60 kaum übersteigt.

Die beiden untersuchten schweren Fälle von Diabetes lehren, dass auch der Zucker keinen erheblichen Einfluss auf die Oberflächenspannung

1) Vergl. Pflüger's Archiv 105. S. 545. 1904.

ausübt, und ebenso wenig ist dieses für das Eiweiss der Fall. So ergab beispielsweise ein Fall von Tuberkulose der Nieren mit amyloider Degeneration trotz Gegenwart von viel Eiweiss (1 pCt.) nur die Tropfenzahl 59,4. Nephritische Urine ergaben vor und nach dem Kochen und Filtriren stets fast die gleiche Tropfenzahl.

Wenn nun die Nieren erkrankt sind, so verlieren dieselben anscheinend die Fähigkeit, die capillaractiven Stoffe in dem Blute zurückzuhalten.

In dem Maasse, in welchem aber dieselben in den Urin gelangen (vergl. w. u.), erschweren sie ihrerseits die Arbeitsfähigkeit der Nieren, und so wird es verständlich, dass eine verringerte Arbeitsfähigkeit der Nieren und Erhöhung der Tropfenzahl stets parallel gehen.

Die folgende Tabelle enthält eine Anzahl charakteristischer Fälle, in denen stets die Mengen des abgesonderten Urins und die Tropfenzahl parallel gingen.

	Z
Parench. Nephritis mit Eiweiss $4^0/_{00}$ dunkler Urin (Oedeme)	72,5, 73,3
„ „ „ „ $3^0/_{00}$ „ „ (Oedeme)	68,6
Acute „ „ „ $5^0/_{00}$ Blut im Urin . . .	67,2
„ „ „ „ $3^0/_{00}$ Erysipel	67,7
Chron. „ granul. Cylinder, einzelne Epithelzellen (Oedeme), wenig Eiweiss	63,1
Chron. Nephritis und Pneumonie	69,5
„ „ , dunkler Urin (Oedeme), hyaliner granul. Cylinder und Leukocyten	69,0
Chron. Nephritis, dunkler Urin $^1/_2{}^0/_{00}$ (Oedeme) . .	69,6, 69,0
„ „ , „ „	65,3
„ „ , schwerer Herzfehler, Embolie (Oedeme), verfettete Cylinder und Nierenepithelien . . .	70,0, 71,5, 69,3
Chron. Nephritis, verfettete Cylinder (granul.), Nierenepithelien	67,4
*Chron. Nephritis, verfettete Cylinder mit Oedemen nach Verabreichung von Digitalis sich bessernd . .	71,3, 66,6, 54,4, 54,5
Herzfehler mit Ascites, aber kein Eiweiss im Urin . .	63,3
*Diabetes mit Albuminurie	59,0, 73,1, 70,5
*Ovarialkrebs	68,0, 70,4, 67.0, 60,4, 68,5
Gelenkrheumatismus, dunkler Urin (Peptone) . . .	68,7
Lebercirrhose mit schwerer Pneumonie (Peptone) . .	72,8, 70,9
Hungerurin bei Carcin. oesophagi, complette Stenose .	68,7
Sterbende Pneumonie	72,4
Allgemeine Stauung, Diagnose zweifelhaft, kurz vor dem Tode, Section ergab schweren Herzfehler . . .	70,3
Lysolvergiftung	72,0
Albuminurie, Spur Eiweiss, Urin hellgelb	59,4
Nephritis mit amyloider Degeneration, hellgelber Urin, Eiweiss $^8/_{00}$	59,4
Nephritis, hellgelber Urin	59,0
„ , „ „	60,5, 62,3, 61,4
„ , abklingende acute, hellgelber Urin . . .	62,8
„ , viel Eiweiss, hellgelber Urin	59,0
Albuminurie	61,9

	Z
Schwerer Scharlach, mit Albuminurie im Fieberstadium und etwas Fettausscheidung	63,7
Schwere Tuberkulose	64,4, 54,5
„ „	63,3, 68,0
Eitrige Cystitis	64,0, 64,0
Lebercirrhose	61,8
Cerebrale Lues	66,0
Masern, Fieber 40,1°, keine Nierencomplication . . .	65,7

Besonders charakteristisch sind zunächst die mit einem * versehenen Fälle.

Im ersteren Falle handelte es sich um einen schweren Herzfehler mit Stauungen, indessen nach Verabreichung von Digitalis trat nach 2—3 Tagen eine schnelle Besserung ein. Ganz dementsprechend waren die Befunde in Bezug auf die Tropfenzahlen.

Der zweite Fall war eine Frau mit Diabetes und Albuminurie, die sich verschlimmernd zum Tode führte. Der Verschlimmerung entsprachen die Tropfenzahlen der an verschiedenen Tagen entnommenen Urine.

Der dritte Fall von Ovarialkrebs endete gleichfalls tödtlich. Charakteristisch ist die vorübergehende Erniedrigung der Tropfenzahl auf 60,4. An dem betreffenden Tage war die Diurese gut; der Urin enthielt kein Eiweiss und kein Pepton.

Eine Erhöhung der Tropfenzahl zeigt sich, wie die obige Tabelle betont, einmal da, wo die Nieren direct erkrankt sind, dann aber auch in allen denjenigen Fällen, wo die Niere zwar nicht direct afficirt ist, wo aber das Blut Peptone enthält und die Niere einen Theil dieser Peptone hindurchlässt.

Wir glauben aus der Gesammtheit unserer Beobachtungen durchaus den Schluss ziehen zu können, dass die Tropfenzahl und somit auch die Oberflächenspannung der Arbeitsfähigkeit der Niere parallel geht; und wenn es auch einstweilen zweifelhaft ist oder mindestens weiterer Prüfung bedarf, ob der Methode in dieser Beziehung diagnostischer Werth zuzusprochen ist, so können wir doch sagen, dass die Theorie voll und ganz bestätigt wird.

Die Frage, ob die Methode bei — einseitiger — Nierenerkrankung von Werth ist, bleibt einstweilen offen. Wir haben, dank der Freundlichkeit von Herrn Prof. Casper, wenigstens einen dahin gehörenden Fall untersuchen können. Der Erwartung gemäss, ergab die erkrankte Niere eine höhere Tropfenzahl als die gesunde, aber die Unterschiede waren nur sehr gering (1—2 Tropfen), dass die praktische Bedeutung der Methode uns zweifelhaft erscheint. Immerhin sind weitere Untersuchungen nach dieser Richtung sehr erwünscht.

Dass die Stoffe, welche in den Fällen von Nephritis etc. die Tropfenzahl erhöhen, fast ausschliesslich Albumosen oder Peptone sind, wurde ausser durch die üblichen Peptonreactionen auf folgendem Wege nachgewiesen:

Es wurde ein stark eiweisshaltiger Urin, welcher die Tropfenzahl $z = 67,3$ ergab, durch Kochen enteiweisst. Die Tropfenzahl des Filtrates war 68,0. Das Eiweiss hat also gar keinen Einfluss; die kleine Er-

höhung der Tropfenzahl[1]) ist vermuthlich auf die Bildung einer geringen Peptonmenge in Folge des Kochens zurückzuführen. Dieses enteiweisste Filtrat wurde mit etwa gleichen Mengen Chlorkohlenstoff, Aether, sowie Benzol geschüttelt. Die Tropfenzahlen des Urins waren nach Verjagen der betreffenden Dämpfe 65,7 bezw. 67,1 bezw. 67,8. Die Stoffe, welche die Tropfenzahl erhöhen, sind daher in jenen organischen Extractionsmitteln nahezu unlöslich. Während bisher allgemein diejenigen Stoffe, welche die Oberflächenspannung des Wassers übersteigen, sich gemäss Overton's Theorie (vgl. J. Traube, Pflüger's Archiv l. c.) leicht in Lipoiden, sowie Flüssigkeiten, wie Chlorkohlenstoff, Aether und Benzollösung, bilden nach besonderen neueren Versuchen von J. Traube die Peptone die einzige Ausnahme. Dieselben diosmiren leicht und erniedrigen dementsprechend auch erheblich die Oberflächenspannung des Wassers, dahingegen sind sie unlöslich in Lipoiden und haben demgemäss auch keine narkotische Wirkung.

Das Verhalten der Peptone widerspricht somit der Theorie von Overton und steht im vollsten Einklange mit derjenigen von Traube. Nicht die Lipoidlöslichkeit, sondern der Oberflächendruck ist die treibende Kraft bei den osmotischen Vorgängen.

Zur Vervollständigung sei in Bezug auf die von uns ausgeführten Urinuntersuchungen schliesslich noch bemerkt, dass der Urin eines gesunden Kaninchens die Tropfenzahl = 58,6 ergab, derjenige eines Hungerkaninchens = 73,0.

Transsudate und Exsudate. Die stalagmometrische Untersuchung von Transsudaten hatte vom Standpunkte der Theorie aus ein besonderes Interesse. Da die Richtung der Osmose vom Blute zum Transsudate erfolgt, so war vorauszusehen, dass die Oberflächenspannung des Transsudates nicht oder nicht wesentlich geringer sein konnte als diejenige des Blutes. Diese Erwartung hat sich durchaus bestätigt. Folgende Messungen wurden ausgeführt:

		Z
Schwerer Herzfehler, Embolie	Urin	70,0, 71,5, 69,3
	Blut	57,8
	Oedem	53,2
Ovarialkrebs und Metastase in der Pleura	Urin	68,0, 70,4, 67,0, 60,4, 68,5
	Blut	56,4
Pleurit. Exsudat		57,0, 57,6
Ascites		57,6
Tuberculose	Urin	62,5
	Pleur. Exsudat	58.9
Urin		64,8
Ascites		56,6

1) Auch in zwei anderen Fällen stieg nach dem Kochen die Tropfenzahl von 70,9 auf 71,6 und von 69,5 auf 70,6.

		Z
Lebercirrhose	Urin	67,0
	Ascites	57,6
Pyämie, Pleur. Exsudat		56,8
Lebercirrhose, Ascites		54,4
Exsudate		53,5
in der Pleura		57,3
Urin		68,2

Wenn auch nur in einem Falle Blut und Oedemflüssigkeit von derselben Person untersucht wurden, so zeigen doch die Tropfenzahlen für Blut auf S. 121, dass die Theorie bestätigt wird. Zu berücksichtigen ist, dass der mechanische Druck der Herzthätigkeit sich dem inneren Drucke des Transsudates hinzuaddirt. Besonders bemerkenswerth sind auch die grossen Tropfenzahlen der zugehörigen Urine. Dieselben machen es verständlich, dass die Nieren nicht functioniren, und die Absonderungen aus dem Blute auf anderem Wege erfolgen.

Wenn man durch Einspritzen unschädlicher capillar-activer Stoffe die Oberflächenspannung des Transsudates hinreichend verkleinert, so muss es der Theorie gemäss möglich sein, eine vorübergehende Verringerung der Transsudatmenge durch Umkehr der Richtung der Osmose herbeizuführen.

Herr Dr. med. M. Katzenstein, Chirurg in Berlin, hatte die Güte nach Besprechung mit uns bei einem Falle von Hydrocele Kaffeeextract einzuspritzen, eine Flüssigkeit, welche die Oberflächenspannung des Wassers stark erniedrigt. Es wurden in dem straff gespannten Sack auf ca. 250—300 ccm Flüssigkeitsinhalt 10 ccm Extract eingespritzt.

Wie Herr Dr. Katzenstein uns gütigst mittheilt, war der vorher ausserordentlich prall gespannte Flüssigkeitssack nach 12 Stunden ganz weich geworden, die Flüssigkeitsmenge dürfte sich wohl nach ungefährer Schätzung um etwa $^1/_3$ verringert haben. Nach 24 Stunden war der Befund ebenso, nach 30 Stunden war die alte Spannung wieder vorhanden und blieb so 2 Tage. Dann musste operirt werden.

Dieser Versuch ist gewiss in Hinsicht auf die Theorie von Interesse, wenn auch practisch wohl kaum ein Nutzen zu erwarten ist.

Milchuntersuchungen.

Nach den hier dargelegten Ansichten wird die Resorptionsfähigkeit eines Nahrungsmittels in erster Linie von der Oberflächenspannung abhängen, welche seine flüssigen oder löslichen Bestandtheile den wässrigen Flüssigkeiten in Magen und Darm ertheilen. Wenn die Milch so gut resorbierbar ist, so hängt dies in erster Linie mit der geringen Oberflächenspannung zusammen und es war daher von Interesse, vergleichende Milchuntersuchungen insbesondere für Frauen- und Kuhmilch anzustellen. Dank der Liebenswürdigkeit der Frauen- und Kinderklinik der Königl. Charité waren wir in der Lage eine Anzahl Milchproben von Frauen und Ammen zu untersuchen. Es möge zunächst in der folgenden Tabelle die Gesammtheit unserer Ergebnisse mitgetheilt werden.

	Fettgehalt in pCt.	Tropfenzahlen 1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
Frauenmilch.											
Amme, Kind $3^1/_2$ Monate alt		75,5	—	71,3	67,5	—	56,5	—	—	—	—
„ „ $3^1/_2$ „ „		77,7	—	71,6	70,0	61,5	57,5	—	—	—	—
„ „ $3^1/_2$ „ „		75,7	—	71,2	68,3	—	57,8	54,6	—	—	—
„ „ $2^1/_2$ „ „		75,0	—	70,6	66,5	—	55,0	53,2	noch viel Fettkug.		
Frau, norm. Kind im 10. Mon., 8. Tag d. Wochenb.		82,5	—	76,0	73,6	—	65,0	—	—	—	—
„ „ „ „ 10. „ 12. „ „ „		—	—	72,5	69,3	—	58,2	—	—	—	—
„ „ „ „ 10. „ 8. „ „ „		79,0	—	72,2	67,0	—	56,8	—	—	—	—
„ „ „ „ 10. „ 7. „ „ „		74,0	—	67,0	—	—	57,0	—	—	—	—
„ normal		80,1	—	76,3	72,3	—	63,8	—	—	—	—
„ „		74,3	—	69,5	—	60,5	55,2	—	—	—	—
„ „		76,0	75,8	—	70,0	—	61,0	—	—	—	—
„ „		—	74,2	—	68,8	—	62,0	—	—	—	—
„ „ 4. Tag des Wochenbetts		—	74,6	74,2	68,0	—	63,5	—	—	—	—
„ „ 4. „ „ „		80,2	75,5	73,8	70,5	—	61,7	—	–	—	—
„ „ 6. „ „ „		75,7	74,9	71,5	69,0	—	58,3	—	—	—	—
„ 10. Monat, 5. „ „ „		81,0	79,0	76,5	72,5	—	63,0	—	—	--	—
„ 10. „ 5. „ „ „		81,8	—	76,0	74,0	—	68,0	62,4	55,7	—	—
„ 9. „ 6. „ „ „		78,0	—	72,7	69,3	—	57,0	—	—	—	—
„ 9. „ 5. „ „ „		74,7	—	70,1	67,3	—	56,3	—	—	—	—
„ 9. „ 5. „ „ „ Kind nach 3 Tagen todt		—	69,0	—	64,0	—	—	—	—	—	—
„ Kind todt geb., 5. Tag des Wochenb.		75,5	—	69,5	—	—	57,0	—	—	—	—
„ Kind 8 Monate alt		--	—	74,0	71,0	—	62,5	—	—	—	—
„ 7. Monat, 4. Tag des Wochenbetts		—	—	—	62,7	58,6	56,3	—	—	—	—
„ Kind todt		—	93,5	83,0	73,5	—	61,0	55,7	—	—	—
„ Kind todt, Frühgeburt		—	71,3	66,8	62,5	—	55,0	—	—	—	—
Kuhmilch.											
Vollmilch		74,4	73,1	72,8	70,5	67,0	65,0	59,0	—	—	—
2. Vollmilch		76,0	—	72,5	—	67,5	—	—	—	—	—
3. „		73,0	72,0	70,0	68,0	—	65,6	61,5	—	—	—
Diese Milch $^1/_2$ Stunde lang centrifugirt		—	—	69,5	—	63,0	58,7	—	—	—	—
Vollmilch von der Milchcentrale		76 8	73,8	72,6	70,8	—	67,6	64,0	—	—	—
„ „ Bolle		75,4	72,0	69,8	69,0	—	64,0	61,3	—	—	—
Diese Milch $^1/_2$ Stunde lang centrifugirt		72,2	69,5	67,0	64,5	61,5	56,5	—	—	—	—
Sahne von Bolle		76,0	—	72,5	—	68,8	68,0	67,8	67,6	65,0	63,3
2. Sahne		79,2	—	76,5	—	—	68,5	—	66,0	—	63,8
Vollmilch von Milch-Centrale	3,0	75,6	—	71,6	—	66,4	63,7	57,1	55,1	—	—
Magermilch „	0,2	77,1	--	71,8	—	61,8	56,5	—	—	—	—
Sahne „	27	—	—	—	—	71,0	—	66,7	—	—	—
Vollmilch Bolle	3,1	—	—	--	—	—	62,7	56,6	—	62,0	55,5
Magermilch „	0,25	—	—	—	—	—	56,8	—	—	—	—
Kindermilch „	3,6	—	—	—	—	—	65,2	61,0	—	—	—
Buttermilch „	0,55	—	—	—	—	—	58,2	—	—	—	—
Sahne „	28,5	—	—	—	—	—	—	66,4	64,7	61,5	—
Kindermilch	3,4	—	—	—	—	—	64,6	60,8	—	—	—
„	3,85	—	—	—	—	—	65,1	61,2	—	—	—
Milch von einzelner Kuh	2,3	—	—	—	—	—	62,5	57,8	—	—	—
„ „ „ „	2,45	—	—	—	—	—	61,8	56,0	—	—	—
„ „ „ „	2,65	—	—	—	—	—	61,6	57,8	—	—	—

Alle unsere Untersuchungen beziehen sich auf das Stalagmometer, dessen Tropfenzahl für Wasser = 53,0 war. Die Zahlen in den oberen Colonnen 1, 2, 4, 8 . . bezeichnen den Grad der Verdünnung der Milch.

Also beispielsweise 4 bedeutet, dass die Milch auf das 4 fache Volumen mit Wasser verdünnt wurde.

Wenn wir uns zunächst fragen, welche Stoffe in der Milch die so erhebliche Erhöhung der Tropfenzahl herbeiführen, so kommen hier nur einerseits die Fette und andererseits peptonähnliche Producte in Betracht. Dass das Casein keine in Betracht kommende Wirkung ausübt, war uns bereits bekannt, wurde aber durch eine Ausfällung mit Lab noch besonders bestätigt. Eine Vollmilch, welche die Tropfenzahl 75,4 ergab, zeigte nach der Ausfällung des Caseins noch 74,0 Tropfen. Die geringe Differenz dürfte auf das vom Niederschlage mitgerissene Fett zurückzuführen sein.

Dass nun die Tropfenzahl nicht etwa dem Fettgehalt parallel geht, ergiebt sich durch einen Vergleich des nach Gerber's Methode festgestellten Fettgehaltes der analysirten Milchsorten mit den Tropfenzahlen mit Sicherheit. Man braucht insbesondere nur die Werthe für Sahne und Milch mit einander zu vergleichen, oder auch die centrifugirte mit der nichtcentrifugirten Milch. Wenn man den Fettgehalt durch Analyse feststellt, so kann man mit Hülfe der Tropfmethode die relativen Mengen der Peptone in den verschiedenen Milcharten bestimmen, und vielleicht ist es wünschenswerth, diesen leicht resorbirbaren Producten künftig eine grössere Beachtung zu schenken.

Wenn wir in der Tabelle die Tropfenzahlen für Frauenmilcharten uns ansehen, so fällt uns vor Allem auf die annähernde Gleichmässigkeit der Zahlenwerthe für die 4 Ammenmilcharten und im Gegensatz hierzu die grosse Ungleichmässigkeit der Werthe bei den Colostrummilcharten. So zeigt in einem Falle die auf das doppelte Volumen verdünnte Milch die Tropfenzahl 93,5, in einem anderen Falle dagegen nur 69,0. Wir müssen es den Herren Gynäkologen und Kinderärzten überlassen, ob die hier gegebenen Resultate zu weiteren Messungen ermuntern.

Einen Vergleich der Zahlen für Ammenmilch und Kuhmilch führt zu dem Ergebniss, dass bei höheren Concentrationen die Tropfenzahlen nicht sehr verschieden sind, während bei grösseren Verdünnungen diejenigen für Kuhmilch wesentlich grösser sind. Aus diesem Grunde wird wohl die Verdünnung, welche man der Kuhmilch zu Theil werden lässt, in Bezug auf die Resorptionsfähigkeit keine schädigende Wirkung ausüben. Auch durch das Kochen der Milch wird die Oberflächenspannung kaum geändert. Eine Vollmilch, welche ungekocht die Tropfenzahl 73,0 ergab, zeigte nach $^1/_2$ stündigem Kochen im Soxhlet die Tropfenzahl 73,5.

Anhangweise sei noch auf die folgenden Bestimmungen der Oberflächenspannung hingewiesen:

Von Getränken wurde ein ziemlich starker Kaffee, ein ziemlich starker Thee, sowie ein Cacao untersucht. Die Tropfenzahl des Kaffee's war = 71,0, diejenige der Thee's = 53,5 und diejenige der Cacao's = 62,0 Tropfen. Der Vergleich der Zahlen für Kaffee und Thee ist sehr bemerkenswerth und erklärt zum grossen Theil die verschiedenartige Wirkung beider Getränke auf das Nervensystem und die Nieren.

Auch starker Thee unterscheidet sich in der Tropfenzahl nur um höchstens 2—3 Tropfen vom Wasser. Es sind offenbar die ätherischen Oele des Kaffees, nicht aber das Coffein, welche einen wesentlichen Theil seiner Wirkungen bedingen. Der officinelle — diuretische Thee — ergab 71,5 Tropfen, verhält sich demnach ganz anders wie der gewöhnliche Thee. In Bezug auf die Wirkung der alkoholischen Getränke sei nochmals darauf hingewiesen, dass der Alkohol die Oberflächenspannung des Wassers wesentlich vermindert, derselbe wirkt daher resorptionsbeschleunigend und sollte daher doch vielleicht nicht so ganz aus der Therapie verbannt werden. Die ätherischen Oele, welche die Blume des Weines bilden, und andererseits die Fuselöle beeinflussen die Oberflächenspannung des Wassers in noch weit höherem Maasse, und haben gleichzeitig die Eigenschaft von den Gefässwänden sehr stark adsorbirt zu werden. Ihre Wirkung auf die Osmose ist daher eine noch vielfach intensivere. Bei vielen Medicamenten, wie beispielsweise Decoct. Chinae, Tinct. amar. etc. kommt neben der chemischen Wirkung jedenfalls die Wirkung der Oberflächenspannung in Betracht. Es ist nicht gleichgültig vom Standpunkte der hier gegebenen Theorie, in welcher Verdünnung im Magen und Darm die betreffenden Flüssigkeiten sich befinden.

Für die Darmresorption gelten ganz ähnliche Betrachtungen[1]) wie für den Magen. Untersuchungen mit reinem Darmsafte wären erwünscht. Wir haben nur einen einzigen Urin enthaltenden filtrirten Darminhalt auf die Tropfenzahl untersucht. Dieselbe war = 66,5. Wäre kein Urin zugegen gewesen, so wäre die Zahl noch grösser. Die treibende osmotische Kraft beim Darm ist danach wohl noch grösser als beim Magen, Dank der Wirkung von Galle, Trypsin, Indol, Skatol etc. auf die Oberflächenspannung.

Endlich seien noch erwähnt die sehr hohen Tropfenzahlen eines von uns untersuchten Eiters = 85,3 und die fast dem Wasser gleichende Tropfenzahl einer Cerebrospinalflüssigkeit = 54,8).

1) Vergl. Pflüger's Archiv. Bd. 105. S. 563. 1904.

VII.

Aus dem Carolinen Kinderspitale in Wien.

Das Hautfett im Säuglingsalter.

Von

Dr. **Wilhelm Knoepfelmacher** und Dr. **Heinrich Lehndorff.**

Untersuchungen über das Hautfett im Säuglingsalter erscheinen aus mehrfachen Gründen geboten. Vor allem soll der Versuch gemacht werden, die Divergenz in den bisher vorliegenden Ergebnissen zu erklären. Dann soll es unternommen werden, den Einfluss der Ernährungsweise auf die Zusammensetzung des Hautfettes festzustellen, endlich die Herkunft des fötalen Fettes zu studiren.

Eine kurze Uebersicht der einschlägigen Literaturangaben muss auf Langer's[1]) Arbeit zurückgreifen. Diesem Autor waren schon makroskopisch und mikroskopisch physikalische Unterschiede zwischen dem derben, harten Fettpolster im Unterhautzellgewebe des Säuglings, und dem weichen Fettpolster des Erwachsenen aufgefallen. Die chemische Untersuchung der Fette ergab auch die Erklärung für das differente Verhalten; es erwies sich das Fett des Neugeborenen wesentlich ärmer an Oelsäure als das des Erwachsenen. Das dargestellte Fettsäuregemisch sollte beim Erwachsenen 89,8 pCt. Oelsäure und 10,2 pCt. feste Fettsäuren, beim Neugeborenen 67,75 pCt. Oelsäure und 32,25 pCt. feste Fettsäuren (Palmitinsäure und Stearinsäure) enthalten.

Die thatsächliche Beobachtung bezüglich des verschiedenen Verhaltens der Fette beim Erwachsenen und Kinde war richtig, die procentischen Zahlen aber waren unrichtig, weil die damals geübte Methode der Oelsäurebestimmung aus den ätherlöslichen Bleiseifen für die Oelsäure zu hohe Werthe giebt. Gelegentlich einer Studie über das Fettsclerem des Neugeborenen hat deshalb der Eine von uns (Knoepfelmacher)[2]) neuerliche Untersuchungen über das Säuglingsfett angestellt und sich der wesentlich zuverlässigeren Hübl'schen Jodadditionsmethode zur Berechnung des Oelsäuregehaltes der Fette bedient.

---

1) Sitzungsber. d. Wiener Akademie, math.-naturw. Klasse. Bd. 84. 1881. S. 94

2) Untersuchungen über das Fett im Säuglingsalter und über das Fettsklerem. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 45. S. 177.



Aus Knoepfelmacher's Untersuchungen sei das für die vorliegende Arbeit Wesentliche kurz wiedergegeben. Die Fettbestimmungen erstreckten sich auf 9 Kinder, das jüngste war neugeboren, die ältesten Kinder waren 12 und 17 Monate alt. Die Jodzahlen der Fettsäurengemenge aus dem Unterhautfette „ergaben eine Zahlenreihe, aus welcher ersichtlich ist, wie das Fett im Säuglingsalter allmählich und regelmässig an Oelsäure reicher wird". Die Jodzahl der Fettsäuren betrug beim Neugeborenen 40,08, beim 12 monatlichen Kinde 63,75, beim 17 Monate alten 64,35. Ueberdies zeigte sich, dass abgemagerte Kinder ein ölsäureärmeres Fett hatten, als Kinder mit reichem Panniculus adiposus; endlich, dass nicht alle Stellen des Panniculus adiposus ein gleich zusammengesetztes Fett haben.

Gegen die „Regelmässigkeit" in der Zunahme des Unterhautfettes an Oelsäure hat sich Thiemich[1]) gewendet. 20 Bestimmungen an Unterhautfetten von Säuglingen ergaben Unregelmässigkeiten in den Jodzahlen. Bei seinen Untersuchungen schwankte die Jodzahl der Fettsäuren beim Hautfette von 6 untersuchten Neugeborenen zwischen 38,8 und 49,2. Bei allen übrigen untersuchten Kindern, deren Alter innerhalb der Grenzen von 1 Monat und 8 Monaten lag, zeigte die Jodzahl der Hautfettsäuren eine ganz unregelmässige Höhe, die — nach seiner Tabelle — vom Alter des Kindes nicht beeinflusst scheint; so beträgt die Jodzahl beim 1 Monat alten Kinde (Bowald) 38,1, beim 1¼ Monat alten (Altmann) 50,6, beim 8 Monat alten 48,1.

Weitere Untersuchungen über das Säuglingshautfett stammen von Siegert[2]). Seine Untersuchungen werden von H. Jaekle[3]) deshalb angegriffen, weil die Methodik der Fettextraction mit Alkohol und Aether sowie die nachfolgende „gründliche" Trocknung auf die Jodzahl von Einfluss ist, diese zu niedrig ausfällt. Siegert hat an 24 Kindern des 1. Lebensjahres, 4 Frühgeburten und 1 Erwachsenen die Jodzahl des Hautfettes bestimmt. In einer Tabelle, welche wir hier wiedergeben, fasst er die Untersuchungsresultate Knoepfelmacher's, Thiemich's und seine eigenen zusammen (siehe Tabelle I).

Auf Grund dieser Tabelle stellt Siegert die Behauptung auf, „dass der Säugling mit grosser Zähigkeit an der ursprünglichen Zusammensetzung seines Fettgewebes festhält, bis etwa vom 10. Monat an die veränderte gemischte Nahrung an Stelle der früheren einseitigen Milchnahrung tritt."

Diese Angaben von Thiemich und Siegert stehen im Widerspruche mit Knoepfelmacher's Untersuchungen, weshalb wir die Frage einer neuerlichen Prüfung unterworfen haben.

---

1) Zur Kenntniss der Fette im Säuglingsalter und der Fettleber bei Gastroenteritis. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 26. S. 189.

2) Ueber das Verhalten der festen und flüssigen Fettsäuren im Fette des Neugeborenen und des Säuglings. Beitr. z. chem. Pathol. u. Physiol. Bd. I. S. 183.

3) Ueber die Zusammensetzung des menschlichen Fettes. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 36. 1902. S. 53.

Tabelle I (Siegert).

Alter	Zahl der Fälle	kleinste	grösste	Mittelwerth
		Jodzahl		
Neugeborene	12	38,8	49,2	43,36
1. Monat	7	38,1	48,7	42.5
2. „	6	38,45	51,4	46,9
3. „	2	41,5	53.5	47,5
4. „	8	41,5	58,9	53,2
5. „	3	42,3	47,8	45,5
6. „	4	47.0	51,47	49,9
7.—8. „	4	46,1	52.9	48,9
9. „	2	51,7	57,8	54,75
10.—11. „	2	55.5	61,6	58,55
12. „	2	61,0	63,7	62,35

Es sei uns gleich hier die Bemerkung, gestattet, dass die Differenz der von den einzelnen Autoren erhaltenen Resultate nicht so sehr in der Methodik, als vielmehr in dem Ausgangsmateriale ihre Ursache findet. Es war uns ja schon aus früheren Untersuchungen bekannt, dass der Ernährungszustand eine grosse Rolle in der Zusammensetzung des Fettes spielt. Aus diesem Grunde haben wir womöglich das Fett von solchen Kindern zur Untersuchung herangezogen, die wegen plötzlich eingetretenen Todes (ohne wesentliche vorangegangene Krankheitserscheinungen) zur sanitätspolizeilichen Obduction kamen. Dann aber mussten wir die individuellen Schwankungen ausschliessen und das konnte nur auf Grund einer möglichst grossen Reihe von Untersuchungen geschehen. Das uns zur Verfügung stehende Sectionsmaterial hat uns die Ausführung unseres Vorhabens nur bis zu einem gewissen Grade gestattet; die sanitätspolizeilich obducirten Kinder der ersten 4 Lebensmonate waren in der That zu allermeist plötzlich verstorben. Die Kinder aus den späteren Altersklassen dagegen sind, wie der Ernährungszustand (Gewicht) und der Sectionsbefund erweist, fast durchgehends nach chronischen Krankheiten zu Grunde gegangen.

Herr Professor Dr. Kolisko, Vorstand des Instituts für gerichtliche Medicin, hat uns zu diesem Zwecke das nothwendige Sectionsmaterial überwiesen; das Fett der neugeborenen Kinder entstammte dem Institute des Herrn Hofrathes Prof. Weichselbaum; beiden Herren sind wir für ihr Entgegenkommen zu Danke verpflichtet.

Die Untersuchungsmethodik verdient einige Worte. Wir haben diesmal in den Fetten und nicht, wie früher, in den Fettsäuren, die Jodzahl ermittelt. Obzwar wir die Erfahrung gemacht haben, dass beim Hautfette die Jodzahl, am Fette selbst ermittelt, etwas abwichen, muss von die Jodzahl der Fettsäuren (wegen des Glycerins, des Cholesterin- und Lecithingehalts und der niederen Fettsäuren) haben wir auf die umständliche Verseifung und Spaltung der Fette verzichtet. Wir haben das Fett bei möglichst niederen Temperaturen ausgeschmolzen, mit getrockneten Filtrir-Papierschnitzeln (Jaekle) geschüttelt, filtrirt und

sonst alle von Benedikt-Ulzer[1]) vorgeschriebenen Vorsichtsmassregeln beachtet, um gleichmässige Werthe zu bekommen. Jede Bestimmung wurde zwei- bis dreimal wiederholt und nur dann verwerthet, wenn die Uebereinstimmung mit der Controlluntersuchung eine vollständige war.

Die Tabellen II bis IX enthalten das Verzeichniss der untersuchten 60 Fälle mit Angabe des Alters, der Ernährungsweise, des Ernährungszustandes, des Körpergewichts und der Todesursache. Die Art der Ernährung haben wir in jedem Falle durch Befragen der Mutter respective Pflegemutter feststellen müssen. Die Tabellen sind nach dem Alter geordnet.

Tabelle X giebt eine Uebersicht über das Verhalten der Jodzahlen in den einzelnen Lebensmonaten.

Dabei zeigt sich, dass in der That, wie dies Knoepfelmacher behauptet hat, der Oelsäuregehalt des Hautfettes von Monat zu Monat zunimmt. Das lässt sich an einem entsprechenden und grossen Materiale, wie wir es benutzt haben, ohne Weiteres zeigen. Doch können wir dies auf Grund unserer Tabellen nur für die ersten 4 Lebensmonate beweisen. Für die älteren Säuglinge fehlt uns das genügend grosse und nicht chronisch kranke Ausgangsmaterial. Deshalb finden wir bei den älteren Säuglingen viel grössere Schwankungen in der Zusammensetzung des Hautfettes und als Mittel manchmal eine niedrigere Jodzahl als bei jüngeren Kindern.

Denn die Jodzahl hängt insbesondere von dem Ernährungszustande (natürlich auch von anderen, z. Th. uns unbekannten Bedingungen) ab; das zeigt sich sehr schön aus dem Verhältniss des Körpergewichts zu den Jodzahlen (Tabelle X). In den ersten 4 Monaten steigt das durchschnittliche Körpergewicht der untersuchten Kinder prompt an. In diesen Altersstufen hat es sich um gutentwickelte Kinder mit mehr oder weniger reichlichem Fettpolster gehandelt und dementsprechend ist auch die Jodzahl von Monat zu Monat angestiegen. Die Durchschnittszahlen lauten 44,92 für den Neugeborenen und 57,95 für das 4 monatliche Kind. Bei

Tabelle II. Neugeborene.

No. des Protokolls	Gewicht	Jodzahl
33	2620	45,51
47	2750	42,11
48	3000	42,15
28	3150	43,10
29	3250	47,90
42	3250	45,73
46	3400	46,28
6	3550	45,92
39	?	44,17
38	?	46,32

Mittel der Körpergewichte 3120 g, Mittel der Jodzahlen 44,92, entsprechend 49,87 pCt. Oelsäure.

1) Analyse der Fette. 4. Aufl. 1903.

Tabelle III. Bis Ende des I. Monats.

No. des Protok.	Alter	Ernährung	Gewicht	Jodzahl	Todesursache
55	2 Wochen	Brust.	3190	51,25	Bronchitis ac., plötzlich.
22	2 „	Brust.	3950	44,16	Pneumonia, Enterocat. ac., plötzlich.
27	2 „	Brust.	4100	48,68	Bronchitis ac., plötzlich.
32	3 „	Brust.	4250	47,41	Bronchitis ac., plötzlich.
4	3 „	Künstlich.	3780	40,83	Suffocatio in vomitu, Enterocat., plötzlich.

Mittel der Körpergewichte 3850 g. Mittel der Jodzahlen 46,47, entsprechend 51,59 pCt. Oelsäure.

Tabelle IV. Bis Ende des II. Monats.

No. des Protok.	Alter	Ernährung	Gewicht	Jodzahl	Todesursache
12	5 Wochen	Brust.	3600	47,75	Pneumonia lobul., Lues hered., plötzlich.
18	7 „	Brust.	4100	51,18	Bronch., Enteroc., Encephalomalacia.
13	6 „	Brust.	4200	52,76	Bronch. ac., plötzlich.
20	8 „	Brust und ausserd. bis 1 l wenig verdünnte Milch.	4150	55,28	Bronch. ac., plötzlich.
11	8 „	Brust und dazu bis 1 l stark verd. Milch. Brei.	4850	48,55	Bronch. ac., Pneum., plötzl.
15	6 „	4 Wochen Brust, dann täglich $^1/_2$ l Milch und Thee.	3900	49,78	Bronch. ac., Pneumonie, Enterocatarrh.
54	8 „	2 Wochen Brust, dann bis zu $^3/_4$ l $^1/_7$-Milch. Brei.	4270	46,46	Enteritis ac.
24	6 „	2 Wochen Brust, dann täglich $^1/_2$ l $^1/_2$-Milch.	4500	51,54	Enteroc. ac., Eklampsie, plötzlich.
58	6 „	Tägl. $^3/_4$ l Milch und $^1/_2$ l Haferschleim. Bisquit	2720	52,95	Enterocat. ac.
1	8 „	Täglich $^1/_2$ l Milch. Hafermehlsuppe.	4100	50,96	Meningocele, plötzlich.

Mittel der Körpergewichte 4040 g, Mittel der Jodzahlen 50,72, entsprechend 56,31 pCt. Oelsäure.

Tabelle V. Bis Ende des III. Monats.

No. des Protok.	Alter	Ernährung	Gewicht	Jodzahl	Todesursache
5	10 Woch.	Brust.	4200	53,05	Tuberculosis miliaris.
14	10 „	Brust.	5500	56,23	Bronch., Myodegeneratio.
44	11 „	Brust, ausserdem bis $^3/_4$ l $^3/_4$-Milch. Seit 2 W. Brei.	4300	58,61	Bronch. ac., plötzlich.
53	9 „	4 Wochen Brust, dann verdünnte Kuhmilch.	4360	51,69	Enteritis ac., Hydrocephal.
31	10 „	4 W. Brust, dann einmal tägl. Milch, sonst Brei, Semmel.	5100	56,75	Enterocat., Convulsionen.
17	12 „	Milch und Thee zu gleichen Theilen.	5250	54,24	Enteroc. chron., Furuncul.
9	12 „	Künstlich.	3980	49,39	Bronch., Enterocat.
7	12 „	Künstlich.	4500	49,78	Enterocat., Myodegen., Convulsionen.
26	11 „	Unbekannt.	5200	57,78	Bronch. ac., plötzlich.

Mittel der Körpergewichte 4710 g, Mittel der Jodzahlen 54,17, entsprechend 60,14 pCt. Oelsäure.



Tabelle VI. Bis Ende des IV. Monats.

No. des Protok.	Alter	Ernährung	Gewicht	Jodzahl	Todesursache
36	4 Monate	Brust.	5750	58,51	Bronch. ac., Pneumonie, Rhachitis, plötzlich.
37	4 „	Brust.	6100	58,50	Bronch. ac., Oedem. pulmonum, plötzlich.
19	4 „	Brust.	7200	62,24	Bronch. ac., plötzlich.
2	3½ „	Brust.	7350	55,06	Bronch. ac., Oedema pulmonum, plötzlich.
34	3½ „	Brust, dazu seit der 3. W. ½ - Milch, später Brei, Semmel.	4170	57,78	Enteroc. chron.
56	3½ „	Brust, dazu seit der 4. W. ½-Milch. Seit 2 Wochen auch Nestlé.	5020	58,97	Bronch., Oedema pulmon., Rhachitis.
57	4 „	10 Wochen Brust, dann täglich bis 2 l ½-Milch, zeitweilig Semmelbrei.	6000	60,07	Bronch., Enterocat., Rhach., Eczema chron.
60	4 „	Künstlich?	4900	52,48	Bronch., Dilatatio cordis, Rhachitis.

Mittel der Körpergewichte 5810 g, Mittel der Jodzahlen 57,95, entsprechend 64,34 pCt. Oelsäure.

Tabelle VII. Bis Ende des V. Monats.

No. des Protok.	Alter	Ernährung	Gewicht	Jodzahl	Todesursache
35	5 Monate	Brust, dazu ½-Milch und Griesbrei seit dem 3. Mon.	4870	58,55	Enterocatarrh, Eklampsie, Rhachitis, plötzlich.
43	5 „	3 Wochen Brust, dann bis 1 l ¾-Milch täglich	6700	56,97	Bronch., Pneumon. lobul., Enterocat., Rhachitis.
23	4¾ „	¾—1 l wenig verdünnter Kuhmilch.	3450	57,43	Enterocat., Myodegen.
51	5 „	¾ l Milch seit dem 3. Mon. Brei, Semmel, Suppe, Kindermehl.	6230	56,28	Bronch., Enterocat.
10	5 „	Künstlich?	5600	56,28	Enterocat. chron., Pneumon.

Mittel der Körpergewichte 5370 g, Mittel der Jodzahlen 57,10, entsprechend 63,39 pCt. Oelsäure.

Tabelle VIII. Bis Ende des VI. Monats.

No. des Protok.	Alter	Ernährung	Gewicht	Jodzahl	Todesursache
59	5¾ Mon.	Brust, dazu ¾ l verdünnte Milch, seit 1 Monat auch Zwieback.	5250	55,97	Bronch., Enterit., Rhachit.
8	6 „	5 Mon Brust, dann 3 mal täglich Brei, wenig Milch.	4500	47,40	Bronch., Pneumon., Morbilli, Enteroc. chron.
16	6 „	3 Monate Brust, dann ½-Milch; seit 2 Wochen Semmel, Brei, Suppe.	4780	58,65	Enteroc. chron.
49	6 „	1 Monat Brust, dann ¾-Milch.	5650	53,80	Meningitis cerebrospinalis epidem.
30	6 „	Unbekannt.	7300	59,29	Bronch., Enteritis, Convulsionen, plötzlich.

Mittel der Körpergewichte 5500 g, Mittel der Jodzahlen 55,02, entsprechend 61,08 pCt. Oelsäure.



Tabelle IX. Ueber VI Monate.

No. des Protok.	Alter	Ernährung	Gewicht	Jodzahl	Todesursache
21	7 Monate	2 Wochen Brust, dann bis 1 l 1/2-Milch, seit 3 Wch. Beikost.	4720	49,66	Enterocat. chron., Rhachit.
41	7 1/2 „	4 Wch. Brust, daun 3/4 bis 1 l verdünnte Milch; seit 5 Wochen Beikost.	5300	54,46	Bronch., Enteroc., Rhach., Convulsionen.
50	8 „	Brust.	5850	64,48	Meningitis tuberculosa, Tubercul. miliaris ac.
52	9 1/4 „	Verdünnte Kuhmilch, seit 4 Wch. Suppe, Semmel, Griesbrei etc.	6350	53,27	Enteroc. chron., Bronchitis, Rhachitis, Dilat. cordis.
40	10 „	5 Monate Brust, dann bis 1 1/2 l Vollmilch; seit 4 Mon. Beikost.	7750	60,99	Enterocatarrh, Bronchitis, Rhachitis, plötzlich.
3	13 „	Bis zum Tode Brust, seit 7. Monat Beikost.	8500	60,58	Ac. Enterocatarrh, plötzl.
25	18 „	Künstlich.	7100	62,89	Bronch., Enterocatarrh.
45	Erwachsener	Gemischte Kost.	?	65,71	?

Tabelle X.

Alter	Zahl der Fälle	Jodzahl			Mittlerer Gehalt an Oelsäure in Prozenten	Durchschnittliches Körpergewicht
		kleinster	grösster	Mittelwerth		
Neugeboren	10	42,11	47,90	44,92	49,87	3120 g
1 Mon.	5	40,83	51,25	46,47	51,59	3850 g
2 „	10	46,46	55,28	50,72	56,31	4040 g
3 „	9	49,39	58,61	54,17	60,14	4710 g
4 „	8	52,48	62,24	57,95	64,34	5810 g
5 „	5	56,28	58,55	57,10	63,39	5370 g
6 „	5	47,40	59,29	55,02	61,08	5500 g
7—8 „	3	49,66	64,48	56,20	62,39	5290 g
9—10 „	2	53,27	60,99	57,13	63,43	7050 g
13 „	1	—	—	60,58	67,26	8500 g
18 „	1	—	—	62,89	69,82	7100 g
Erwachsener	1	—	—	65,71	72,95	?

Tabelle XI.

Alter	Brustkinder			Künstlich ernährte Kinder			Mittelwerth der Jodzahlen sämmtl. Fälle
	grösste	kleinste	mittlere	grösste	kleinste	mittlere	
	Jodzahl			Jodzahl			
1 Monat	51,25	44,16	47,88	—	—	40,83	46,47
2 „	55,28	47,75	51,10	52,95	46,46	50,34	50,72
3 „	58,61	53,05	55,96	56,75	49,39	53,27	54,17
4 „	62,24	55,06	58,51	60,07	52,48	56,27	57,95
5 „	—	—	58,55	57,43	56,28	56,74	57,10
6 „	—	—	55,97	58,65	47,40	53,28	55,02

den von uns untersuchten Kindern des 5. und 6. Lebensmonats sinkt das Körpergewicht ab, es handelte sich um grossentheils schon längere Zeit kranke Kinder dementsprechend haben wir in diesen Monaten kein Ansteigen der Jodzahl finden können.

Nicht bloss der Ernährungszustand, sondern auch die Art der Ernährung, d. h. die Zusammensetzung der Nahrung, nimmt auf die Beschaffenheit des Hautfettes einen grossen Einfluss.

Wenn wir unsere Resultate von dem Gesichtspunkte aus ordnen, ob die Kinder an der Brust (eventuell mit Beikost) oder bloss künstlich, d. i. mit verdünnter Kuhmilch, [eventuell mit Breien], ernährt worden sind, erhalten wir sehr instructive Zahlen (Tabelle XI).

Es zeigt sich, dass die Kinder, welche mit Frauenmilch allein oder mit Frauenmilch nebst Beikost ernährt wurden, in allen Monaten eine wesentlich höhere Jodzahl ihres Hautfettes aufweisen, als Kuhmilchkinder. Es zeigt sich ferner, dass die kleinsten Jodzahlen in den einzelnen Altersklassen stets künstlich ernährte, die grössten stets Brustkinder betreffen. Das findet seine Erklärung in der Thatsache, dass wenigstens bei fettreicher Kost das Nahrungsfett zum Theile im Körper abgelagert wird.

Nun erhalten die Frauenmilchkinder eine viel fettreichere Kost als die Kuhmilchkinder, die hier in Wien regelmässig in den ersten Lebensmonaten mit verdünnter Kuhmilch ernährt werden. Dazu kommt noch, dass das Frauenmilchfett einen höheren Oelsäuregehalt hat als die Kuhmilch. Die Jodzahl des Frauenmilchfettes beträgt nach Laves[1]) 44,5, nach Thiemich[2]) 35—40. Die Jodzahl der Kuhmilch schwankt nach v. Hübl[3]), Woll[4]), Thörner[5]) zwischen 26 und 35,1. So erklärt es sich, dass die Frauenmilchkinder ein ölsäurereicheres Fett haben als die Kuhmilchkinder.

Wir müssen hier auf Thiemich's und Siegert's Arbeiten zurückkommen. Ihre Zahlen lassen sich nicht direct unseren Resultaten gleichsetzen, weil von ihnen die Bestimmungen an den Fettsäuren, von uns an den Fetten selbst angestellt worden sind. Aber die auffallende Regellosigkeit in Thiemich's Befunden dürfte sich wohl, in der Hauptsache, aus dem schlechten Ernährungszustande und länger dauernden vorhergegangenen Krankheiten seiner Versuchsobjecte erklären lassen, wie dies ja auch aus den Körpergewichtsangaben ersichtlich ist.

Für das Fett der Neugeborenen sind ja zwischen Thiemich's Zahlen am Fettsäuregemenge und unseren Zahlen, die am Fette erhoben sind, keine wesentlichen Unterschiede.

Die Befunde von Siegert verdienen aber deshalb eine besondere Kritik, weil sie diesen Autor zu der eigenartigen Bemerkung veranlasst

1) Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 19. S. 369.
2) l. c.
3) Dingler's polytechn. Journal. 1884. Bd. 253. S. 281.
4) Zeitschr. f. analyt. Chemie. 1888. S. 532.
5) Chem.-Zeitung. 1894. S. 1154.

haben, dass erst die „gemischte Kost“ im 4. Lebensquartale eine Aenderung in der Zusammensetzung des Hautfettes herbeiführt. Da muss man doch fragen, worin besteht denn eigentlich die „gemischte Kost“, welche Kinder im 4. Lebensquartale erhalten und welcher Factor dürfte da auf die Fettbildung resp. -ablagerung so grossen Einfluss haben? Der Zulage von Rindsuppen oder Stärkemehlen oder Gemüsen kann wohl der maassgebende Einfluss auf die Zusammensetzung des subcutanen Fettes nicht zugeschrieben werden, gewiss nicht in dem Sinne, dass hierdurch das Hautfett rasch ölsäurereicher wird. Die Befunde von Siegert verlangen eine ganz andere Erklärung. Vor allem ist es unrichtig, wenn Siegert aus seiner Tabelle, welche Knöpfelmacher's, Thiemich's und eigene Befunde enthält, den Schluss zieht, dass das Fett in den ersten 3 Lebensquartalen an Oelsäure nicht zunimmt.

Im Gegentheile! Schon in seiner Tabelle sieht man, wie das Hautfett in den 4 ersten Lebensmonaten ölsäurereicher wird. Die Jodzahl steigt im Mittel von 43,36 auf 53,2. Und wenn nun die Jodzahl nicht weiter ansteigt, so liegt das daran, dass es sich zu allermeist um schlecht genährte, z. Th. gewiss chronisch kranke abgemagerte Kinder handelt, um Kinder, deren Panniculus adiposus nicht angewachsen, sondern, wenigstens zeitweise, geschwunden sein dürfte.

Die plötzliche Zunahme im 4. Quartal lässt sich gewiss nicht auf eine „gemischte Kost“, sondern darauf zurückführen, dass die Kinder, welche in den ersten Lebensquartalen mehr oder weniger verdünnte Kuhmilch erhalten, in diesem Lebensalter in der Mehrzahl der Fälle unverdünnte Kuhmilch, also fettreiche und speciell ölsäurereiche Kost in grösseren Mengen zugeführt bekommen. Sie verhalten sich dann so, wie die Frauenmilchkinder schon in den ersten Lebensmonaten.

Unsere Untersuchungen haben sich nebst der Bestimmung der Jodzahl auch auf andere Eigenschaften des kindlichen Fettes erstreckt. Wir haben Schmelzpunktbestimmungen (in beiderseits offenen Capillaren, im Schwefelsäurebade) ausgeführt und hierfür Zahlen erhalten, die mit den bisher bekannten gut übereinstimmen. Für das Fett des Neugeborenen schwankte der Schmelzpunkt, an 7 Fetten bestimmt, zwischen 43,5 und 47,4; unsere Bestimmungen des Erstarrungspunktes halten wir der bekannt grossen Schwankungen wegen für werthlos.

Die Säurezahl wurde in 8 Fällen bestimmt und ergab in Uebereinstimmung mit den wenigen bisher vorliegenden Resultaten die Anwesenheit von sehr geringen Mengen freier Fettsäuren. Sie schwankte zwischen 0,23 und 0,72, betrug im Mittel 0,47, anscheinend durch das Alter des Kindes nicht deutlich beeinflusst.

Die Verseifungszahl in 11 Fällen bestimmt, hielt sich innerhalb der Grenzen 186,33 als Minimum und 226,50 als Maximum und betrug im Mittel 210,50; ihre Schwankungen liessen sich mit Ernährungszustand und Alter des Säuglings nicht in Zusammenhang bringen.

Zum Schlusse wollen wir noch kurz einiger Thierversuche Erwähnung thun. Den Einfluss der Abmagerung durch Hungern auf die Jodzahl des Hautfettes, in dem Sinne, dass der Oelsäuregehalt abnimmt, konnten wir in 3 Versuchen leicht erbringen.

I. Schwarzer Spitz 8800 g.

9. März in Aetherrausch Exstirpation eines Stückes subcutanen Fettes aus der Lendengegend. Fett wird ausgeschmolzen, ist reinweiss, fest.

Jodzahl = 62,48 Schmelzpunkt = 33,6

Nahrungseinschränkung. Am 2. Mai 6200 g. Das Thier wird getödtet, das subcutane Fett gesammelt, getrocknet, mit Petroläther extrahirt. Ganz geringe Menge eines festen bröckligen Fettes.

Jodzahl = 57,94 Schmelzpunkt = 33,4

II. Brauner Rattler, 8200 g.

1. April Exstirpation von subcutanem Fett aus der Lendengegend. Das Fett wird ausgeschmolzen, ist reinweiss, halbflüssig.

Jodzahl = 67,07 Schmelzpunkt = 30,7.

Am 2. Mai Gewicht 5800 g, Das Thier wird getödtet, das Subcutanfett mit Petroläther extrahirt, gelbbraun, dickflüssig.

Jodzahl = 58,84.

III. Gelbweisser Rattler, 3 Monate alt, 6200 g schwer.

5. Juli. Exstirpation von subcutanem Fett. Fett ist grauweiss, halbflüssig.

Jodzahl = 60,12.

12. Juli nach Hungern 5200 g. Exstirpation von Subcutanfett.

Jodzahl = 57,50.

Endlich haben wir auch den Einfluss des Nahrungsfettes beim Mutterthiere auf das Fett des Fötus zu studiren versucht. Bei einem mit Jodipin durch längere Zeit gefütterten trächtigen Kaninchen konnten wir zwar im Hautfett Jodreaction nachweisen, bei den Jungen aber, die zerkleinert und im Soxhletapparate extrahirt wurden, liess sich im Aetherextract kein Jod nachweisen.

VIII.

Aus der hydrotherapeutischen Anstalt und der experimentell-biologischen Abtheilung des Kgl. Pathologischen Instituts der Universität Berlin.

Ueber die Beeinflussung des Leitungswiderstandes des menschlichen Körpers für den galvanischen Strom durch hydrotherapeutische Proceduren.

Von

Stabsarzt Dr. **Kellermann**,

commandirt zum Institut für Hydrotherapie.

(Mit 2 Figuren im Text.)

Nach Stintzing[1]) beträgt der Anfangs-Leitungswiderstand des menschlichen Körpers für den galvanischen Strom 300 000 Ohm und darüber. Während der Durchströmung nimmt derselbe indessen rasch ab, bis er bei ca. 3000 Ohm sein „constantes Minimum" erreicht. — Ebendaselbst wird auch die Thatsache erwähnt, dass der Hauptwiderstand in der Epidermis zu suchen ist, während der Widerstand des übrigen Körpers so gering ist, dass er vernachlässigt werden kann. (Die Epidermis ist daher als ein Schutzorgan gegen die Einwirkung der Elektricität zu betrachten.) — Eine Verschiedenheit des Leitungswiderstandes differenter Hautbezirke von 3000 (Stirn) bis 80 000 (Fusssohle) Ohm haben Tschiriew und de Watteville[2]) erwiesen. — Dasselbe hat auch Jolly[3]) u. a. gefunden. — Es ist ferner von Einfluss auf die Grösse des Widerstandes, von welcher Grösse die Elektroden sind, da nach dem Ohm'schen Gesetze der Widerstand umgekehrt proportional ist dem Querschnitt des Leiters. — Endlich ist auch der Druck, mit welchem die Elektroden aufgesetzt werden, von Einfluss auf die Grösse des Leitungswiderstandes, worauf auch Martius[4]) hinweist. —

---

1) Handbuch der Therapie innerer Krankheiten von Penzoldt und Stintzing. 3. Aufl. 1903. 5. Bd. S. 285.

2) On the electrical excitation of the skin. Brain. 1879. Bei Stintzing und Graeber, Der elektrophysiologische Leitungswiderstand d. menschlichen Körpers etc. Deutsches Archiv f. klin. Med. 40. 1887.

3) Untersuchungen über den elektrischen Leitungswiderstand des menschlichen Körpers. Festschrift. Strassburg 1884.

4) Experimentelle Untersuchungen zur Elektrodiagnostik. Archiv f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. XVII. 1886.



Um bei meinen Versuchen untereinander vergleichbare Resultate zu bekommen, habe ich daher diese Punkte alle in Rücksicht gezogen. Ich habe zunächst stets dieselben Hautstellen benutzt (die eine Elektrode auf dem Sternum, die andere auf der Streckseite des Vorderarms). Ferner habe ich stets dieselben Elektroden benutzt, und zwar die Kathode 70 qcm gross auf dem Sternum, die Anode 12 qcm am Vorderarm.

Erwähnt sei hier, dass es nach Martius (l. c.) einen Unterschied in der Grösse des Widerstandes ergiebt, ob die grosse Elektrode Anode oder Kathode ist, indem seine Versuche ergaben, dass die Widerstandsverminderung unter der Anode erheblich grösser ist als unter der Kathode. — Um den Druck, mit welchem die Elektrode auf den Körper aufgesetzt wird, reguliren zu können, habe ich am Sternum eine Elektrode benutzt, welche nach Angabe des Herrn Privatdocenten Dr. Bickel construirt ist, und welche die Grösse des Druckes, mit dem sie aufgesetzt wird, an einer Scala, über welche ein mit einer Spiralfeder in Verbindung stehender Zeiger entlang gleitet, anzeigt. — Ich habe bei meinen Versuchen stets einen Druck von 5 kg benutzt. Die kleinere (einfache) Elektrode am Vorderarm wurde ungefähr mit demselben Druck aufgesetzt. —

Der benutzte Apparat ist von der Firma Reiniger, Gebbert u. Schall geliefert und gehört der experimentell-biologischen Abtheilung des Königlichen pathologischen Instituts der Universität. Ein fahrbarer Tisch trägt auf einer Marmorplatte das an die Centralleitung anzuschliessende Tableau für galvanischen und faradischen Strom, Kaustik und Endoskopie. Er dient klinischen und auch physiologischen Zwecken, da durch Einschalten von Widerständen eine ausserordentlich feine Abstufbarkeit der Stromstärke möglich ist. Ausser den Schlittenrheostaten für Galvanisation, Faradisation etc. trägt die Platte ein Voltmeter und ein Ampèremeter und zur Einschaltung von Widerständen bis 99 990 Ohm eine besondere Vorrichtung bestehend in Kurbelrheostaten, welche nebenstehende Zeichnung erläutert. Es wird hierdurch ermöglicht nach Ausschaltung der Versuchsperson direct dadurch, dass man an ihre Stelle bekannte Widerstände setzt, den vorher erhaltenen Widerstand des Körpers abzulesen. —

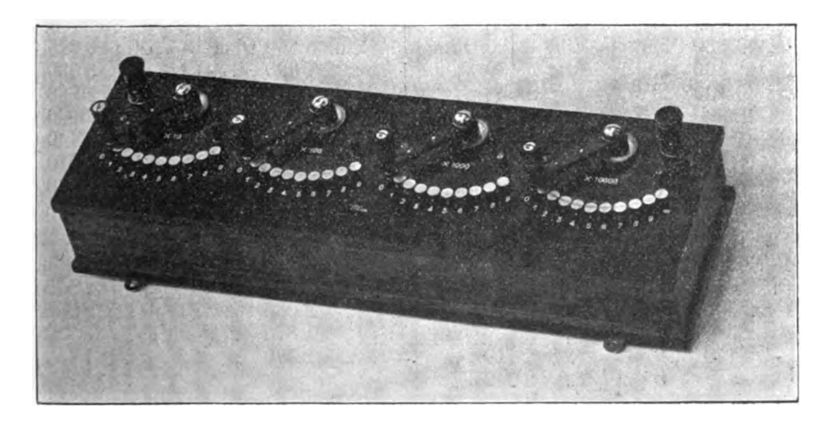
Die Versuchsanordnung ist also folgende. Man schaltet durch Aufsetzen der Elektroden die zu untersuchende Person in den Stromkreis ein und liest den Ausschlag der Milli-Ampèremeter-Nadel ab. Darauf werden die Elektroden bei Seite gelegt; die Person ist ausgeschaltet. Parallel zu dem Stromkreis geschaltet ist nun noch der unendlich grosse Widerstand im Kurbelrheostaten. Man schaltet nun so lange von diesem unendlichen Widerstande aus, bis im Rheostaten ein Widerstand übrig bleibt, der einen dem vorher abgelesenen gleichen Ausschlag der Nadel des Milli-Ampèremeters entstehen lässt. Der Widerstand, der nun noch im Rheostaten übrig geblieben ist, entspricht direct dem Körperwiderstand. —

Einige Vorversuche sollten mich über die Widerstandsschwankungen bei kürzerer oder längerer Einwirkung des galvanischen Stromes orientiren. Vorausgeschickt sei, dass ich durchweg mit einem Strome von 20 Volt Spannung arbeitete. — Als Versuchspersonen dienten Leicht-

kranke der hydrotherapeutischen Station meistentheils mit chronisch-rheumatischen oder nervösen Beschwerden. — Bei den ersten beiden Versuchen wurde der Widerstand zuerst abgelesen, nachdem der Strom

Fig. 1.

Fig. 2.



eine Minute lang geschlossen gewesen war, dann nach je 2 Minuten Stromschluss. Zwischen den einzelnen Widerstandsbestimmungen wurde der Strom für kurze Zeit (ca. 2 Minuten) unterbrochen.

I. N.				II. X.			
1	Minute	11 450	Ohm	2	Minuten	3 700	Ohm
3	„	7 100	„	4	„	2 600	„
5	„	6 050	„	6	„	2 070	„
7	„	4 440	„	8	„	1 790	„
9	„	4 020	„	10	„	1 450	„
11	„	3 200	„				
13	„	3 100	„				
$^1/_2$ Stunde Pause							
2	Minuten	2 500	„				
4	„	2 130	„				
6	„	2 600	„				

Schon aus diesen beiden Versuchen geht 1. die grosse Verschiedenheit des Leitungswiderstandes bei verschiedenen Individuen hervor, worauf u. a. auch Stintzing und Graeber (l. c.) und Martius (l. c.) aufmerksam machen. X bot dem galvanischen Strom offenbar bedeutend geringeren Widerstand als N. Es erhellt 2. aus obigem Versuch, dass die Abnahme des Widerstandes nach längerer Durchströmung noch für eine geraume Zeit anhält, indem dieselbe in Versuch I nach einer Pause von $^1/_2$ Stunde noch sehr deutlich war. Diese Beobachtung musste für die Beurtheilung der Wirkung hydriatischer Proceduren in dieser Hinsicht von Bedeutung sein. — Was die Art der Veränderung des Leitungswiderstandes betrifft, so bestätigen diese Versuche die Beobachtungen von Stintzing, Graeber und Martius, dass der Widerstand, je länger die Durchströmung dauert, desto mehr sinkt, und zwar anfangs rapide, allmählich langsamer, bis er eine relative Constanz erreicht.

Bei den folgenden Versuchen blieb der Strom geschlossen, und der Widerstand wurde nach jeder halben Minute notirt. Nach mehreren Minuten wurde dann der Strom unterbrochen und der Platz der Anode gewechselt (rechter, linker Vorderarm; Stelle a und b, wobei a eine Stelle dicht über dem Handgelenk, b etwas höher bedeutet). Die Kathode behielt dieselbe Stelle auf dem Sternum.

III. H.

Rechts a.		Links a.		Rechts b.		Links b.	
$^1/_2$ Min.	14 280 Ohm	$^1/_2$ Min.	7 400 Ohm	$^1/_2$ Min.	8 300 Ohm	$^1/_2$ Min.	3 920 Ohm
1 „	12 500 „	1 „	6 450 „	1 „	7 690 „	1 „	3 330 „
$1^1/_2$ „	11 100 „	$1^1/_2$ „	5 880 „	$1^1/_2$ „	7 140 „	$1^1/_2$ „	2 860 „
2 „	10 000 „	2 „	5 550 „	2 „	6 450 „	2 „	2 560 „
$2^1/_2$ „	9 090 „	$2^1/_2$ „	5 550 „	$2^1/_2$ „	6 060 „	$2^1/_2$ „	2 440 „
3 „	8 700 „	3 „	5 400 „	3 „	5 710 „	3 „	2 270 „
$3^1/_2$ „	8 300 „	$3^1/_2$ „	5 260 „	$3^1/_2$ „	5 400 „	$3^1/_2$ „	2 080 „
4 „	8 300 „	4 „	5 550 „	4 „	5 000 „	4 „	1 920 „

IV. J.

Rechts a.		Links a.		Rechts b.		Links b.	
$^1/_2$ Min.	2 860 Ohm	$^1/_2$ Min.	4 250 Ohm	$^1/_2$ Min.	2 500 Ohm	$^1/_2$ Min.	2 560 Ohm
1 „	2 500 „	1 „	3 330 „	1 „	2 080 „	1 „	2 080 „
$1^1/_2$ „	2 380 „	$1^1/_2$ „	2 630 „	$1^1/_2$ „	1 820 „	$1^1/_2$ „	1 750 „
2 „	2 170 „	2 „	2 440 „	2 „	1 390 „	2 „	1 450 „
		$2^1/_2$ „	2 040 „				

V. H.

Rechts a.		Rechts b.		Links a.		Links b.	
$^1/_2$ Min.	11 100 Ohm	$^1/_2$ Min.	8 000 Ohm	$^1/_2$ Min.	5 880 Ohm	$^1/_2$ Min.	3 030 Ohm
1 „	8 700 „	1 „	6 670 „	1 „	4 880 „	1 „	2 560 „
$1^1/_2$ „	7 690 „	$1^1/_2$ „	6 060 „	$1^1/_2$ „	4 440 „	$1^1/_2$ „	2 380 „
2 „	7 400 „	2 „	5 880 „	2 „	4 080 „	2 „	2 500 „
$2^1/_2$ „	7 690 „	$2^1/_2$ „	6 060 „	$2^1/_2$ „	4 000 „	$2^1/_2$ „	2 440 „
3 „	7 400 „	3 „	5 130 „	3 „	4 000 „	3 „	2 440 „

VI. J.

Rechts a.		Rechts b.		Links a.		Links b.	
1/2 Min.	3 850 Ohm	1/2 Min.	2 560 Ohm	1/2 Min.	2 940 Ohm	1/2 Min.	2 440 Ohm
1 „	2 940 „	1 „	2 220 „	1 „	2 560 „	1 „	2 080 „
1 1/2 „	2 560 „	1 1/2 „	2 000 „	1 1/2 „	2 500 „	1 1/2 „	2 000 „
2 „	2 380 „	2 „	1 850 „	2 „	2 440 „	2 „	1 920 „
2 1/2 „	2 220 „	2 1/2 „	1 780 „	2 1/2 „	2 220 „	2 1/2 „	1 850 „
3 „	2 120 „	3 „	1 670 „	3 „	2 120 „	3 „	1 750 „

Auch aus diesen Versuchen spricht die grosse individuelle Verschiedenheit. Ebenso ist das anfangs schnelle, dann langsamere Sinken des Widerstandes deutlich. Ferner ist auch an den verschiedenen Hautstellen eine Differenz zu bemerken. Wie eingangs bemerkt ist, haben schon Tschiriew und de Watteville (l. c.) die Verschiedenheit des Leitungswiderstandes differenter Hautbezirke gefunden, und zahlreiche andere Untersucher haben dieses bestätigt. Aus meinen Versuchen scheint sogar hervorzugehen, dass symmetrische Hautstellen verschiedenen Widerstand bieten können. Bei H. ist offenbar der rechte Vorderarm schlechter leitend als der linke, während es bei J. umgekehrt ist. Auch dieses Verhalten muss bei der Beurtheilung des Einflusses hydriatischer Proceduren zur Vorsicht auffordern.

Nach Stintzing und Graeber erreicht der Widerstand des menschlichen Körpers nach minutenlangem Einwirken mittelstarker galvanischer Ströme eine „relative Constanz“, während nach kurzer Einwirkung starker Ströme (5—15 MA.) eine nahezu „absolute Constanz“ erreicht wird, welche, „bei einem und demselben Individuum an benachbarten Körperstellen und zu verschiedenen Zeiten nahezu dieselbe ist“ und sich „auch bei verschiedenen Individuen an analogen Hautstellen nur wenig unterscheidet“. Bei den Versuchen von St. und Gr., bei welchen die Elektroden auf die Vorderarme oder auf Vorderarm und Sternum aufgesetzt wurden, ist der niedrigste Widerstandswerth, welcher erreicht wurde, 1200 Ohm. Zu einem ähnlichen Resultate ist auch Martius gekommen. Nach ihm liegt die absolute Constanz bei etwa 1300 Ohm. Dagegen giebt Stintzing in seinem „Handbuche“ als „constantes Minimum“ ca. 3000 Ohm an. Nach allem ist es wohl richtig, dass es eine wirklich absolute Constanz nicht giebt, und hierfür scheinen auch meine, oben mitgetheilten Versuche zu sprechen. Uebrigens musste ich auch häufig nach längerer Durchströmung den Versuch unterbrechen, weil starke Hautröthung auftrat, sich auch zuweilen kleine Bläschen bildeten, und die Patienten über starkes Brennen klagten.

Demnach muss zur Beurtheilung etwaiger Einwirkungen hydriatischer Proceduren mehr auf das schnellere oder langsamere Sinken des Widerstandes im Allgemeinen als auf eine einzelne nach einer bestimmten Zeit der Durchströmung beobachtete Zahl oder ein erreichtes Minimum des Widerstandes Werth gelegt werden.

Um nun die Einwirkung hydriatischer Proceduren zu prüfen, habe ich theils vor und nach der Procedur untersucht, theils habe ich den einen Arm der Procedur unterworfen und dann den Widerstand an ihm mit dem des anderen verglichen.

Die folgenden beiden Patienten erhielten ein kaltes Bad (14° C.)

des linken Vorderarms von 10 Minuten Dauer. Die Widerstände wurden vor und nach der Procedur untersucht.

Die Stellen a und b bedeuten dieselben wie oben.

I. H.

Vorher: Links a.		Nachher: Links b.	
1/4 Min.	14 280 Ohm	1/4 Min.	20 000 Ohm
1/2 „	11 760 „	1/2 „	15 380 „
3/4 „	10 530 „	3/4 „	14 280 „
1 „	10 000 „	1 „	12 500 „
1 1/4 „	9 500 „	1 1/4 „	11 100 „
1 1/2 „	9 000 „	1 1/2 „	10 530 „
1 3/4 „	8 700 „	1 3/4 „	10 000 „
2 „	8 300 „	2 „	10 000 „
2 1/4 „	8 300 „	2 1/4 „	9 090 „
2 1/2 „	8 700 „	2 1/2 „	8 700 „
2 3/4 „	8 700 „	2 3/4 „	8 300 „
3 „	8 700 „	3 „	8 000 „
3 1/4 „	8 700 „	3 1/4 „	7 690 „
3 1/2 „	8 300 „	3 1/2 „	7 400 „
3 3/4 „	8 300 „	3 3/4 „	7 140 „
4 „	8 300 „	4 „	6 900 „

Rechts a.		Rechts b.	
1/2 Min.	14 280 Ohm	1/2 Min.	12 500 Ohm
1 „	11 100 „	1 „	9 500 „
1 1/2 „	9 500 „	1 1/2 „	8 000 „
2 „	9 090 „	2 „	6 900 „

II. L.

Vorher: Rechts a.		Links a.		Nachher: Links a.		Rechts a.	
1/2 Min.	3 330 Ohm	1/2 Min.	3 220 Ohm	1/2 Min.	2 860 Ohm	1/2 Min.	2 500 Ohm
1 „	2 500 „	1 „	2 560 „	1 „	2 500 „	1 „	2 220 „
1 1/2 „	2 350 „	1 1/2 „	2 320 „	1 1/2 „	2 500 „	1 1/2 „	2 080 „
2 „	2 130 „	2 „	2 040 „	2 „	2 440 „	2 „	2 000 „

Versuch I zeigt entschieden ein langsameres Sinken des Widerstandes an dem behandelten Arme während der ersten 2 Minuten. Ein Vergleich mit dem Verhalten des rechten Armes macht dieses noch deutlicher. Dasselbe ist auch im Versuch II zu beobachten, wenn auch in geringerem Grade und bei einem Manne, der dem Strome absolut viel geringeren Widerstand bot als der vorige. Es scheint demnach das kalte Bad (vielleicht durch Contraction der Hautcapillaren) im Sinne einer Erhöhung des Leitungswiderstandes zu wirken. — Auch die nächsten beiden Versuche betreffen eine Kaltprocedur. Es wurde eine kalte Uebergiessung (unter der Wasserleitung) des linken Armes von einer Minute Dauer applicirt.

I. H.

Vorher: Rechts a.		Links a.		Rechts b.		Nachher: Links b.	
1/2 Min.	11 760 Ohm	1/2 Min.	7 400 Ohm	1/2 Min.	4 250 Ohm	1/2 Min.	4 170 Ohm
1 „	9 090 „	1 „	6 900 „	1 „	3 920 „	1 „	4 000 „
1 1/2 „	8 000 „	1 1/2 „	6 060 „	1 1/2 „	3 450 „	1 1/2 „	4 080 „
2 „	7 140 „	2 „	6 060 „	2 „	3 330 „	2 „	3 450 „
2 1/2 „	6 670 „	2 1/2 „	5 710 „	2 1/2 „	3 330 „	2 1/2 „	3 330 „
3 „	6 250 „	3 „	5 400 „	3 „	3 450 „	3 „	3 330 „

II. A.

Vorher: Links a.		Rechts a.		Nachher: Links a.		Rechts a.	
1/2 Min.	25 000 Ohm	1/2 Min.	14 280 Ohm	1/2 Min.	13 300 Ohm	1/2 Min.	10 000 Ohm
1 „	18 180 „	1 „	11 100 „	1 „	11 100 „	1 „	9 090 „
1 1/2 „	14 280 „	1 1/2 „	10 000 „	1 1/2 „	10 530 „	1 1/2 „	8 700 „
2 „	11 760 „	2 „	9 090 „	2 „	10 000 „	2 „	8 300 „

Bei diesen beiden Versuchen ist eine Beeinflussung mit Deutlichkeit nach keiner Richtung zu erkennen. Es scheint demnach eine Kaltprocedur erst bei längerer Dauer (10 Minuten) im Sinne einer Erhöhung

des Leitungswiderstandes zu wirken, während kurze Kaltproceduren (1 Minute) keinen Einfluss ausüben.

Die nächsten drei Versuche betreffen die Wirkung eines lauwarmen Bades. Es wurde der linke Vorderarm 10 Minuten lang in lauwarmes Wasser gehalten und sonst wie bisher verfahren. Nur im ersten Versuche wurde der Strom zwischen den einzelnen Ablesungen auf einige Minuten unterbrochen.

I. N.

Vorher: Links a.		Nachher: Links a.	
2 Min.	6 860 Ohm	2 Min.	2 250 Ohm
4 „	5 150 „	4 „	2 100 „
6 „	4 500 „	6 „	1 800 „
8 „	4 100 „	8 „	1 700 „
10 „	3 500 „		
12 „	3 300 „		
14 „	2 400 „		
16 „	2 100 „		

II. A.

Vorher: Links a.		Rechts a.		Nachher: Links a.		Rechts a.	
1/2 Min.	25 000 Ohm	1/2 Min.	22 200 Ohm	1/2 Min.	14 280 Ohm	1/2 Min.	18 180 Ohm
1 „	20 000 „	1 „	18 180 „	1 „	12 500 „	1 „	15 380 „
1 1/2 „	18 180 „	1 1/2 „	16 700 „	1 1/2 „	11 760 „	1 1/2 „	14 280 „
2 „	16 700 „	2 „	15 380 „	2 „	11 100 „	2 „	13 300 „

III. W.

Vorher: Links a.		Rechts a.		Nachher: Links a.		Rechts a.	
1/2 Min.	50 000 Ohm	1/2 Min.	33 000 Ohm	1/2 Min.	15 380 Ohm	1/2 Min.	14 280 Ohm
1 „	33 000 „	1 „	11 760 „	1 „	12 500 „	1 „	11 100 „
1 1/2 „	25 000 „	1 1/2 „	10 000 „	1 1/2 „	10 000 „	1 1/2 „	10 000 „
2 „	20 000 „	2 „	9 500 „	2 „	9 500 „	2 „	9 090 „

Auch bei diesen Versuchen ist ein Effect nach keiner Richtung deutlich zu erkennen. Höchstens Versuch II könnte man als eine geringe Herabsetzung des Leitungswiderstandes durch das lauwarme Bad deuten.

Um nun zu Hitzeproceduren überzugehen, lasse ich mehrere Versuche folgen, welche den Einfluss einer Dampfdouche betreffen. Es wurde wieder der linke Vorderarm der Procedur ausgesetzt, und zwar 10 Minuten Dampfstrahl, und sonst wie bisher verfahren.

I. J. Alle Messungen direct nach der Procedur.

Links a.		Rechts a.		Links b.		Rechts b.	
1/2 Min.	1 818 Ohm	1/2 Min.	1 818 Ohm	1/2 Min.	1 176 Ohm	1/2 Min.	1 430 Ohm
1 „	1 665 „	1 „	1 540 „	1 „	1 110 „	1 „	1 250 „
1 1/2 „	1 540 „	1 1/2 „	1 430 „	1 1/2 „	1 053 „	1 1/2 „	1 250 „
2 „	1 540 „	2 „	1 330 „	2 „	1 000 „	2 „	1 176 „

II. L.

Vorher: Rechts a.		Links a.		Nachher: links a.		Rechts a.	
1/2 Min.	5 880 Ohm	1/2 Min.	4 650 Ohm	1/2 Min.	2 500 Ohm	1/2 Min.	2 860 Ohm
1 „	4 350 „	1 „	3 450 „	1 „	2 170 „	1 „	2 270 „
1 1/2 „	4 000 „	1 1/2 „	2 940 „	1 1/2 „	2 040 „	1 1/2 „	2 080 „
2 „	3 330 „	2 „	2 630 „	2 „	2 000 „	2 „	2 000 „

III. M. Beide Reihen direct nach der Procedur.

Links a.		Rechts a.	
1/2 Min.	5 400 Ohm	1/2 Min.	5 400 Ohm
1 „	5 130 „	1 „	5 400 „
1 1/2 „	5 130 „	1 1/2 „	5 260 „
2 „	5 260 „	2 „	5 130 „

IV. G. wie III. | **V. M. wie III.**

Links a.		Rechts a.		Links a.		Rechts a.	
1/2 Min.	2 855 Ohm	1/2 Min.	3 330 Ohm	1/2 Min.	4 880 Ohm	1/2 Min.	3 330 Ohm
1 „	2 500 „	1 „	3 330 „	1 „	4 350 „	1 „	2 855 „
1 1/2 „	2 500 „	1 1/2 „	3 220 „	1 1/2 „	4 080 „	1 1/2 „	2 740 „
2 „	2 500 „	2 „	3 220 „	2 „	4 000 „	2 „	2 665 „

Als positiv — im Sinne einer Widerstandsherabsetzung — könnte nur Versuch IV aufgefasst werden; bei allen übrigen ist kein Effekt zu erkennen. Scheinbar könnte auch Versuch I als positiv aufgefasst werden, doch ist hierbei zu bemerken, dass vor Notirung der letzten Reihe (rb) der Platz der Kathode auf dem Sternum wegen starken Brennens verändert wurde.

Eine Reihe von Versuchen stellte ich ferner mit Schwitzproceduren an. Der linke Arm wurde in einem Bier'schen Heissluftkasten zum Schwitzen gebracht.

I. N. Zwischen den einzelnen Ablesungen Strom etwa 1 Minute unterbrochen.

Vorher: Links a.		Nachher: Links a.	
1 Min.	5 000 Ohm	2 Min.	2 920 Ohm
3 „	4 300 „	4 „	2 750 „
5 „	4 450 „	6 „	2 700 „
7 „	4 990 „	8 „	2 800 „

II. H.

Vorher: Rechts a.		Rechts b.		Links b.		Rechts a.	
1/2 Min.	24 490 Ohm	1/2 Min.	18 800 Ohm	1/2 Min.	10 000 Ohm	1/2 Min.	9 500 Ohm
1 „	19 590 „	1 „	14 000 „	1 „	8 000 „	1 „	8 000 „
1 1/2 „	17 000 „	1 1/2 „	12 000 „	1 1/2 „	7 300 „	1 1/2 „	7 670 „
2 „	15 000 „	2 „	10 300 „	2 „	6 500 „	2 „	7 400 „

Rechts b.		Links b.	
1/2 Min.	10 300 Ohm	1/2 Min.	6 200 Ohm
1 „	8 840 „	1 „	5 700 „
1 1/2 „	8 000 „	1 1/2 „	5 100 „
2 „	6 900 „	2 „	4 800 „

Nachher: Links a.		Links b.		Rechts a.		Rechts b.	
1/2 Min.	6 600 Ohm	1/2 Min.	4 770 Ohm	1/2 Min.	10 400 Ohm	1/2 Min.	9 700 Ohm
1 „	6 000 „	1 „	4 200 „	1 „	8 400 „	1 „	7 600 „
1 1/2 „	5 100 „	1 1/2 „	4 100 „	1 1/2 „	7 500 „	1 1/2 „	6 800 „
2 „	4 900 „	2 „	3 900 „	2 „	6 600 „	2 „	6 000 „

III. L.

Vorher: Links a.		Rechts a.		Nachher: Links a.		Rechts a.	
1/2 Min.	8 000 Ohm	1/2 Min.	9 090 Ohm	1/2 Min.	5 710 Ohm	1/2 Min.	5 000 Ohm
1 „	6 450 „	1 „	7 690 „	1 „	4 880 „	1 „	4 650 „
1 1/2 „	5 710 „	1 1/2 „	6 670 „	1 1/2 „	4 440 „	1 1/2 „	4 170 „
2 „	5 400 „	2 „	6 250 „	2 „	4 250 „	2 „	4 000 „

1 1/2 Stunde später:

Links a.		Rechts a.	
1/2 Min.	7 690 Ohm	1/2 Min.	5 710 Ohm
1 „	6 450 „	1 „	4 650 „
1 1/2 „	5 550 „	1 1/2 „	4 000 „
2 „	4 880 „	2 „	3 330 „

2 1/2 Stunden später:

	Links a.	Links b.	Rechts a.	Rechts b.
1/2 Min.	9 090 Ohm	5 000 Ohm	5 550 Ohm	4 250 Ohm
1 „	6 670 „	4 170 „	4 650 „	3 075 „
1 1/2 „	5 710 „	3 450 „	4 080 „	2 560 „
2 „	4 880 „	3 330 „	3 450 „	2 500 „

IV. Gl. beide Reihen nach der Prozedur:		V. M. wie IV:	
Links a.	Rechts a.	Links a.	Rechts a.
$1/2$ Min. 6 670 Ohm	$1/2$ Min. 7 400 Ohm	$1/2$ Min. 6 450 Ohm	$1/2$ Min. 9 500 Ohm
1 „ 5 710 „	1 „ 6 900 „	1 „ 6 250 „	1 „ 8 700 „
$1^1/_2$ „ 5 400 „	$1^1/_2$ „ 6 450 „	$1^1/_2$ „ 6 250 „	$1^1/_2$ „ 8 000 „
2 „ 5 130 „	2 „ 6 060 „	2 „ 6 250 „	2 „ 7 400 „

Versuch I muss als zweifelhaft bezeichnet werden, da — wie der I. Vorversuch lehrt — die Herabsetzung des Widerstandes wenigstens noch $1/2$ Stunde nachwirken kann. Dagegen sind die übrigen vier Versuche positiv — im Sinne einer Herabsetzung des Leitungswiderstandes nach Schwitzproceduren. Bei dem Patienten H. in Versuch II ist allerdings — wie schon die Vorversuche bei demselben Patienten gezeigt, und wie auch die jetzt vor der Procedur ermittelten Zahlen wieder darthun — der Widerstand des linken Armes überhaupt geringer als der des rechten; dennoch ist der Unterschied vor und nach der Procedur zu gross, um ihn allein damit zu erklären, besonders wenn man die Verhältnisse am rechten Arm in Betracht zieht, welcher zudem bedeutend länger dem Strome ausgesetzt wurde. In Versuch III wollte ich beobachten, wie lange etwa die Wirkung der Schwitzprocedur vorhält. Von einem Vergleich mit der rechten Seite muss hier Abstand genommen werden, weil am rechten Arme eine starke Röthung und Bläschenbildung auftrat, welche wahrscheinlich die Ursache ist, dass hier der Widerstand auch nach Stunden noch fortdauernd stark sank. Links dagegen ist der Widerstand direct nach der Schwitzprocedur gesunken, doch schon nach $1^1/_2$ Stunden wieder merklich gestiegen und ist nach $2^1/_2$ Stunden ungefähr auf derselben Höhe wie vor der Procedur. Es dürfte also die Einwirkung einer Schwitzprocedur nicht viel länger als $1^1/_2$ Stunden vorhalten.

An diese Versuche reihen sich noch einige an, bei welchen ich den linken Vorderarm 10 Minuten lang mit einer elektrischen Glühlampe bestrahlte. Es wurde dabei nur Erwärmung und leichte Röthung der Extremität, aber kein Schweissausbruch erzielt.

I. H. nach der Bestrahlung:		II. G. wie I:	
Links a.	Rechts a.	Links a.	Rechts a.
$1/2$ Min. 4 760 Ohm	$1/2$ Min. 6 060 Ohm	$1/2$ Min. 2 500 Ohm	$1/2$ Min. 3 330 Ohm
1 „ 4 000 „	1 „ 5 130 „	1 „ 2 175 „	1 „ 2 830 „
$1^1/_2$ „ 3 450 „	$1^1/_2$ „ 4 880 „	$1^1/_2$ „ 2 000 „	$1^1/_2$ „ 2 500 „
2 „ 3 330 „	2 „ 4 540 „	2 „ 1 920 „	2 „ 2 320 „
$2^1/_2$ „ 3 110 „	$2^1/_2$ „ 4 250 „	$2^1/_2$ „ 1 870 „	$2^1/_2$ „ 2 220 „
3 „ 3 030 „	3 „ 4 170 „	3 „ 1 780 „	3 „ 2 080 „

III. L.			
Vorher: Links a.	Rechts a.	Nachher: Links a.	Rechts a.
$1/2$ Min. 4 170 Ohm	$1/2$ Min. 4 000 Ohm	$1/2$ Min. 3 330 Ohm	$1/2$ Min. 2 855 Ohm
1 „ 3 330 „	1 „ 3 330 „	1 „ 2 630 „	1 „ 2 560 „
$1^1/_2$ „ 2 855 „	$1^1/_2$ „ 2 855 „	$1^1/_2$ „ 2 220 „	$1^1/_2$ „ 2 440 „
2 „ 2 560 „	2 „ 2 500 „	2 „ 2 040 „	2 „ 2 270 „

IV. W. wie I.			
Links a.		Rechts a.	
$1/2$ Min. 11 760 Ohm	2 Min. 6 450 Ohm	$1/2$ Min. 8 300 Ohm	2 Min. 5 550 Ohm
1 „ 8 300 „	$2^1/_2$ „ 5 710 „	1 „ 6 450 „	$2^1/_2$ „ 5 000 „
$1^1/_2$ „ 6 900 „	3 „ 5 130 „	$1^1/_2$ „ 6 060 „	3 „ 4 760 „

Auch diese Versuche zeigen im Ganzen eine Beeinflussung durch die Bestrahlung im Sinne einer Herabsetzung des Widerstandes; durchaus positiv sind in dieser Beziehung die beiden ersten, während der dritte weniger deutlich und der vierte kaum eine Beeinflussung erkennen lässt.

Die folgenden Versuche betreffen die Wirkung eines „erregenden Umschlags“, welcher im ersten Falle 2 Stunden und im zweiten 1/2 Stunde um den linken Vorderarm angelegt war.

I. H.

Rechts a.		Rechts b.		Links a.		Links b.	
1/2 Min.	10 300 Ohm	1/2 Min.	4 900 Ohm	1/2 Min.	3 400 Ohm	1/2 Min.	2 400 Ohm
1 „	7 300 „	1 „	4 180 „	1 „	3 600 „	1 „	2 000 „
1 1/2 „	6 140 „	1 1/2 „	3 700 „	1 1/2 „	3 200 „	1 1/2 „	1 980 „
2 „	5 600 „	2 „	3 300 „	2 „	3 000 „	2 „	2 080 „
2 1/2 „	5 160 „	2 1/2 „	3 300 „	2 1/2 „	2 950 „	2 1/2 „	2 120 „
3 „	5 040 „	3 „	3 100 „	3 „	2 900 „	3 „	2 240 „

II. J.

Rechts a.		Rechts b.		Links a.		Links b.	
1/2 Min.	1 055 Ohm	1/2 Min.	870 Ohm	1/2 Min.	1 820 Ohm	1/2 Min.	1 180 Ohm
1 „	910 „	1 „	800 „	1 „	1 540 „	1 „	1 110 „
1 1/2 „	870 „	1 1/2 „	770 „	1 1/2 „	1 430 „	1 1/2 „	1 110 „
2 „	870 „	2 „	740 „	2 „	1 335 „	2 „	1 110 „

Der erste Versuch ist negativ; dagegen scheint im zweiten der Leitungswiderstand durch den erregenden Umschlag erhöht. Beachtet man, dass im zweiten Falle der Umschlag nur 1/2 Stunde gelegen hat, und zieht man die Wirkungsweise eines erregenden Umschlags in Betracht, welcher zunächst als Kaltapplication wirkt, bei längerem Liegen aber durch allmähliches Erwärmen in das Gegentheil übergeht, so erklärt sich daraus vielleicht das obige Resultat.

Bei den nächsten Versuchen wurde eine energische Theilabreibung des linken Vorderarms ausgeführt.

I. H.

Vorher: Recht a.		Rechts b.		Links b.	
1/2 Min.	42 000 Ohm	1/2 Min.	23 000 Ohm	1/2 Min.	13 800 Ohm
1 „	25 500 „	1 „	18 400 „	1 „	9 300 „
1 1/2 „	20 400 „	1 1/2 „	14 600 „	1 1/2 „	7 600 „
2 „	15 700 „	2 „	12 100 „	2 „	6 800 „

Nachher: Links a.		Rechts a.		Rechts b.		Links b.	
1/2 Min.	6 550 Ohm	1/2 Min.	11 400 Ohm	1/2 Min.	13 800 Ohm	1/2 Min.	2 900 Ohm
1 „	5 460 „	1 „	9 700 „	1 „	11 400 „	1 „	2 600 „
1 1/2 „	4 900 „	1 1/2 „	9 300 „	1 1/2 „	10 300 „	1 1/2 „	2 600 „
2 „	4 680 „	2 „	8 900 „	2 „	9 300 „	2 „	2 400 „

II. E.

Vorher: Rechts a.		Rechts b.		Nachher: Links a.		Links b.	
1/2 Min.	2 000 Ohm	1/2 Min.	1 430 Ohm	1/2 Min.	1 660 Ohm	1/2 Min.	1 110 Ohm
1 „	1 820 „	1 „	1 335 „	1 „	1 430 „	1 „	1 050 „
1 1/2 „	1 540 „	1 1/2 „	1 335 „	1 1/2 „	1 430 „	1 1/2 „	1 050 „
2 „	1 540 „	2 „	1 250 „	2 „	1 335 „	2 „	1 050 „

Versuch I zeigt deutlich eine Verminderung des Widerstandes an dem abgeriebenen Arm, während dieselbe im Versuch II jedenfalls nur gering ist.

Endlich habe ich noch einige Versuche darüber angestellt, wie sich der Leitungswiderstand eines Körpertheils verhält, welcher sich im Zu-

stande der venösen Stauung (nach Bier) befindet. Es war im folgenden I. Versuch am linken Vorderarm $^3/_4$ Stunden vorher eine Bier'sche Stauung angelegt worden, im II. Versuch $1^1/_2$ Stunden vorher.

I. H.

Rechts a.		Links a.		Rechts b.		Links b.	
$^1/_2$ Min.	16 700 Ohm	$^1/_2$ Min.	7 140 Ohm	$^1/_2$ Min.	5 880 Ohm	$^1/_2$ Min.	4 650 Ohm
1 „	12 500 „	1 „	5 880 „	1 „	5 000 „	1 „	3 920 „
$1^1/_2$ „	10 000 „	$1^1/_2$ „	5 880 „	$1^1/_2$ „	4 880 „	$1^1/_2$ „	3 330 „
2 „	8 700 „	2 „	5 260 „	2 „	4 650 „	2 „	3 450 „
$2^1/_2$ „	7 690 „	$2^1/_2$ „	5 130 „	$2^1/_2$ „	4 650 „	$2^1/_2$ „	3 330 „
3 „	6 900 „	3 „	5 000 „	3 „	4 540 „	3 „	3 330 „

II. E.

				$^1/_4$ Stunde später:			
Rechts a.		Links a.		Rechts a.		Links a.	
$^1/_2$ Min.	3 450 Ohm	$^1/_2$ Min.	2 050 Ohm	$^1/_2$ Min.	1 900 Ohm	$^1/_2$ Min.	1 540 Ohm
1 „	2 400 „	1 „	1 800 „	1 „	1 900 „	1 „	1 430 „
$1^1/_2$ „	2 000 „	$1^1/_2$ „	1 660 „	$1^1/_2$ „	1 560 „	$1^1/_2$ „	1 380 „
2 „	1 900 „	2 „	1 550 „	2 „	1 480 „	2 „	1 335 „

Ein deutlicher Einfluss ist in keinem von beiden Versuchen zu erkennen.

Fasse ich zum Schluss das Resultat meiner Untersuchungen kurz zusammen, so lässt es sich wohl dahin präcisiren, dass alle Wärmeproceduren — und besonders Schwitzproceduren — die Leitungswiderstände des menschlichen Körpers gegen den galvanischen Strom herabsetzen, während Kaltproceduren eher geeignet sind, die Widerstände der Epidermis zu erhöhen. Eine grosse individuelle Verschiedenheit konnte ich auch bestätigen, nicht dagegen vermochte ich eine zeitliche Verschiedenheit bei demselben Individuum zu finden.

IX.

Aus dem staatlichen serotherapeutischen Institut und dem chemisch-pathologischen Laboratorium der k. k. Rudolfstiftung in Wien.

Ueber das Verhalten des Blutglobulins beim Immunisirungsvorgange.

Von

Dr. **Karl Glaessner.**

Seitdem man weiss, dass der Organismus gegen jede nicht auf dem gewöhnlichen Wege des Magendarmcanals (parenteral) erfolgende Eiweisszufuhr mit der Bildung von specifischen Antikörpern reagirt und diese Reaction in ihrer fast mathematischen Genauigkeit einen chemischen Vorgang darzustellen scheint, hat es an Versuchen nicht gefehlt, die Alterationen, die der Körper bei der Immunisirung erfährt, auch in rein chemischen Veränderungen des wichtigsten Indicators bei der Immunisation: des Blutes nachzuweisen.

A priori ist nun eine solche Anschauungsweise sicher berechtigt, wenn auch Zweifel darüber walten mögen, ob ein so subtiler Vorgang, wie es die Bildung der Antikörper ist, durch grobe Verschiebungen in der Blutzusammensetzung zum Ausdruck gebracht werden könnte.

Meines Erachtens müsste man beim Studium dieser Verhältnisse unterscheiden zwischen Veränderungen im Blute bei der Immunisirung mit Toxinen und bei der mit Eiweisskörpern, weil ja bei ersterer häufig viel weniger specifisches Eiweiss zur Immunisirung hinreicht als bei der Erzeugung von Praecipitinen.

Arbeiten in ersterer Richtung sind die von Szontagh und Wellmann (1) angestellten Versuche, welche den Gesammteiweissgehalt beim Diphtherieheilserum vermehrt fanden, ein Befund, der von Butjagin (2) bestätigt wurde. Seng (3) hat die Globuline bei demselben Serum in wechselnder Menge nachzuweisen vermocht und Atkinson (4) glaubte direct einen Parallelismus zwischen Globulin und Antitoxinmenge zu finden. Neuerlich hat Joachim (5) bei der Untersuchung von Pferdeserum vor und nach der Immunisirung mit Diptherietoxin eine erhebliche Zunahme des Gesammtglobulin feststellen können, welche charakteristischer Weise das antitoxinfreie Euglobulin betraf. Langstein und Mayer (6) gelang es bei der Infection bezw. Immunisation mit verschiedenen Bacterien im Blutplasma grössere Differenzen gegenüber

der Norm zu finden und sie kommen bezüglich der Pneumokokkeninfection zu dem Schlusse, dass dieselben eine Fibrinogenvermehrung, ein seit langem bekannter Vorgang [Reye (7) und vor allem Pfeiffer (8)], im Blut erzeuge, die für den Erreger geradezu specifisch sei.

In der zweiten Richtung (Immunisirung mit Eiweisskörpern) bewegen sich die interessanten Versuche von Moll (9), die einer eingehenderen Erörterung unterzogen werden sollen. Moll hat Kaninchen mit Pferdeserum, Ziegenserum, Milch, Eieralbumin, Wittepepton, Gelatine immunisirt und eine colossale Vermehrung der Globulinfraction des Blutserums auf Kosten des Serumalbumines gefunden. Aehnliche Resultate erhielt er auch bei Verwendung von isolirten Eiweisskörpern als Euglobulin, Pseudoglobulin, krystallisirtem Albumin, Alkalialbuminat etc. Moll gelangt in Anbetracht seiner überraschenden Versuchsergebnisse zu dem Schluss, dass bei der Immunisirung gegen Proteinstoffe im Blute Substanzen entstehen, die eine Globulinvermehrung im Serum zur Folge haben, ohne eigentliche Globuline zu sein. Er glaubt ferner für die Präcipitinbildung den Nachweis geliefert zu haben, dass in der Blutveränderung, nämlich in der Globulinzunahme keine blosse Begleiterscheinung, sondern eine wesentliche die Präcipitinbildung bedingende Veränderung gegeben sei.

In der Absicht, die Eigenschaften der Immunkörper und speciell die Natur der Eiweisspräcipitate zu studiren, habe ich mich bemüht, an einem ziemlich grossen Versuchsmaterial der Frage der Globulinvermehrung im Blut beim Immunisirungsvorgang näherzutreten und habe zwei Reihen von Experimenten angestellt, deren erste die Veränderungen des Blutes bei Bacterien- bezw. Toxinimmunisation, deren zweite die bei Eiweissimmunisation betrifft.

I. Blutveränderungen bei Immunisation mit Bacterien bezw. Bacterientoxinen.

a) Bei Kaninchen.

Was zunächst die Methodik betrifft, so wurden die Thiere mit steigenden Gaben von Bacterienaufschwemmungen, die bei einer Temperatur von 55° abgeschwächt waren, durch 6 Wochen immunisirt, bis ein hoher Agglutinationsgrad erreicht worden war, dann durch Aderlass getödtet. Vor der Immunisirung war durch einen entsprechenden Aderlass die Controllbestimmung ermöglicht. Es wurde sowohl Serum als Plasma untersucht, da ja nach den Arbeiten von Langstein und Mayer sowie von Reye möglicherweise auch der Fibrinogengehalt hätte gesteigert gefunden werden können. Im Blutserum bezw. Plasma wurde sowohl der Gesammt-N-Gehalt als auch der Globulin-N-Gehalt bestimmt. Die Aussalzung erfolgte mit Ammonsulphat nach der üblichen Methode.

Versuch I: 6 Kaninchen wurden mit Typhusbacillen immunisirt, indem jede Woche durch 6 Wochen hindurch anfangs 2 steigend bis 5 ccm einer Kochsalzaufschwemmung einer Agarcultur, die bei 55° 2 Stunden lang belassen worden war, injicirt wurden. Agglutinationswerth des Immunserums 1 : 10 000.

Serum

No.	Gewicht vor der Immunisirung g	Gewicht nach der Immunisirung g	Gesammt-N-pCt. vor der Immun.	Globulin-N-pCt. vor der Immun.	Gesammt-N-pCt. nach der Immun.	Globulin-N-pCt. nach der Immun.
I	2 200	2 300	1,61	0,45	1,60	0,46
II	2 600	2 600	1,36	0,33	1,40	0,38
III	2 230	2 500	1,68	0,43	1,60	0,50
IV	1 450	1 200	1,40	0,34	1,36	0.48
V	2 550	2 750	1,43	0,44	1,50	0,52
VI	2 570	2 600	1,40	0.48	1,38	0,52

Plasma

No.	Gewicht vor der Immunisirung g	Gewicht nach der Immunisirung g	Gesammt-N-pCt. vor der Immun.	Globulin-N-pCt. vor der Immun.	Gesammt-N-pCt. nach der Immun.	Globulin-N-pCt. nach der Immun.
I	siehe oben	siehe oben	1,30	0,44	1,25	0,40
II			1,20	0,38	1,36	0,26
III			1,30	0,52	1,40	0,42
IV			1,25	0,46	1,30	0,62
V			1,35	0.47	1,42	0,52
VI			1,40	0,50	1,44	0,54

Aus den Tabellen ist ersichtlich, dass die meisten Thiere im Verlauf der vorsichtigen Immunisirung an Gewicht zunehmen, bis auf Thier IV, das erheblich an Gewicht verliert. Die Globulinwerthe bleiben annähernd constant, nur bei dem Thier IV ist sowohl im Serum, als vorwiegend im Plasma eine erhebliche Globulinvermehrung zu verzeichnen.

Versuch II: Immunisation mit Coli-Bacterien wie oben. Erreichter Agglutinationswerth 1 : 8000. Dauer 5 Wochen.

No.	Gewicht vor der Immunisirung	Gewicht nach der Immunisirung	Gesammt-N vor der Imm. Serum pCt.	Gesammt-N vor der Imm. Plasma pCt.	Globulin-N vor der Imm. Serum pCt.	Globulin-N vor der Imm. Plasma pCt.	Gesammt-N nach der Imm. Serum pCt.	Gesammt-N nach der Imm. Plasma pCt.	Globulin-N nach der Imm. Serum pCt.	Globulin-N nach der Imm. Plasma pCt.
I	2 250	2 300	1,20	1,31	0,42	0,48	1,30	1,41	0,48	0,52
II	2 500	2 100	1,30	1,25	0,46	0,42	1,20	1,16	0,62	0,58
III	2 350	2 000	1,30	1,42	0,36	0,42	1,42	1,27	0,58	0,56
IV	2 600	2 400	1,27	1,40	0,36	0,43	1,36	1,42	0,46	0,42
V	2 650	2 700	1,36	1,26	0,42	0,46	1,36	1,38	0,48	0,52
VI	2 100	2 300	1,16	1,10	0,42	0,48	1,25	1,22	0,52	0,56

Auch hier ist eine nur geringfügige Globulinzunahme zu constatiren mit Ausnahme von Thier II, dessen Globulin-N-Werth von 0,46 bezw. 0,42, auf 0,62 bezw. 0,58 pCt. steigt und Thier III, das eine Globulin-N-Vermehrung von 0,36 bezw. 0,42 auf 0,58 bezw. 0,56 pCt. erkennen lässt. Beide Thiere sind erheblich abgemagert.

b) Bei Pferden.

Zunächst wurde eine Reihe normaler Pferdesera untersucht und Gesammt-N sowie Globulin-N-Gehalt festgestellt.

Versuch III:

No.	Gesammt-N-pCt.	Globulin-N-pCt.
I	1,40	0,68
II	1.23	0,64
III	1,23	0,67
IV	1,23	0,87
V	1,40	0,74
VI	1,36	0,67

Versuch IV: Die Untersuchung einer Reihe von Immunpferdesera ergab folgende Werthe:

No.	Name des Pferdes	Gesammt-N-pCt.	Globulin-N-pCt.	Art des Immunserums
I	Electra . .	1,31	0,75	Dysenterie (Bact.)
II	Drusus . .	1,20	0,60	Streptokokken (Bact.)
III	Ebroin . .	1,33	0,77	Coli (Bact.)
IV	Mylight . .	1,20	0,67	Tetanus (Toxin)
V	Goffo . . .	1,25	0,69	Diphtherie (Bact.)

Bei Gegenüberstellung der beiden Tabellen ergiebt sich, dass keine wesentlichen Unterschiede weder im Gesammt-N-Gehalt noch im Globulingehalt zwischen dem Serum normaler und immunisirter Pferde angenommen werden können. Es ist somit hochgradiger Immunkörpergehalt ohne Globulinsteigerung möglich.

II. Blutveränderungen bei Immunisirung mit Eiweisskörpern.

Bei der Vornahme dieser Versuche wurden ausschliesslich Kaninchen verwendet.

a) Immunisirung mit Pferdeserum.

Die Thiere wurden, nachdem sie sich von dem Aderlass erholt hatten, wöchentlich durch 4 Wochen hindurch mit je 10 ccm Pferdeserum immunisirt, nach Erlangung einer hohen Präcipitingrösse durch Aderlass getödtet. Das Blutserum und Blutplasma wurde der Bestimmung des Gesammt-N und Globulin-N-Gehalts unterzogen.

Versuch V.

Vor der Immunisirung:

Kaninchen No.	Gewicht g	Gesammt-N-pCt. (Serum)	Gesammt-N-pCt. (Plasma)	Globulin-N-pCt. (Serum)	Globulin-N-pCt. (Plasma)
I	**2 050**	1,25	1,35	**0,42**	**0,48**
II	**2 000**	1,23	1,35	**0,35**	**0,42**
III	**2 300**	1,26	1,28	**0,38**	**0,40**
IV	2 100	1,16	1,25	0,35	0,37
Nach der Immunisirung:					
I	**1 700**	1,40	1,45	**0,58**	**0,56**
II	**1 500**	1,38	1,35	**0,62**	**0,60**
III	**1 800**	1,29	1,40	**0,60**	**0,62**
IV	2 000	1,26	1,36	0,35	0,38

Kaninchen I, II, III zeigt bedeutende Abnahme des Körpergewichts und dementsprechend, fast proportional eine sehr beträchtliche Steigerung des Globulingehaltes, sowohl im Plasma als auch im Serum. Zu bemerken ist, dass die genannten Thiere sehr herabkamen und zuletzt stark verfielen, während die Fresslust relativ gut erhalten war.

b) Immunisirung mit Rinderserum.

Es wurde ähnlich wie oben vorgegangen, doch wurde länger immunisirt, die Dauer der Immunisirung erstreckte sich auf 8 Wochen, es wurde jede Woche einmal injicirt und die Mengen von 5 ccm bis auf 10 ccm gesteigert.

Versuch VI.

Vor der Immunisirung:

Kaninchen No.	Gewicht g	Gesammt-N-pCt. (Serum)	Gesammt-N-pCt. (Plasma)	Globulin-N-pCt. (Serum)	Globulin-N-pCt. (Plasma)
I	2 300	1,31	1,20	0,46	0,46
II	2 650	1,38	1,29	0,48	0,45
III	2 500	1,35	1,26	0,43	0,37
IV	2 750	1,43	1,29	0,52	0,45

Nach der Immunisirung:

Kaninchen No.	Gewicht g	Gesammt-N-pCt. (Serum)	Gesammt-N-pCt. (Plasma)	Globulin-N-pCt. (Serum)	Globulin-N-pCt. (Plasma)
I	2 080	1,36	1,32	0,49	0,49
II	2 160	1,42	1,25	0,64	0,64
III	2 100	1,40	1,25	0,59	0,54
IV	2 350	1,47	1,32	0,61	0,63

Auch aus diesen Versuchen ist eine deutliche Vermehrung des Globulingehaltes im Verlaufe der Immunisirung ersichtlich, die sich namentlich bei den stark abgemagerten Thieren (2, 3, 4) geltend macht. Ein Unterschied zwischen Serum und Plasma konnte nicht festgestellt werden.

Endlich wurde ein Versuch der Immunisirung mit ganz geringen Serummengen angestellt. Im Laufe von 6 Wochen wurden zwei Kaninchen in der ersten Woche 1 ccm bis zu 6 ccm steigend Rinderserum beigebracht.

Vor der Immunisirung:

Kaninchen No.	Gewicht g	Gesammt-N-pCt.	Globulin-N-pCt.
I	2 600	1,42	0,45
II	3 200	1,38	0,48

Nach der Immunisirung:

Kaninchen No.	Gewicht g	Gesammt-N-pCt.	Globulin-N-pCt.
I	2 550	1,37	0,48
II	3 100	1,42	0,48

Bei dieser Versuchsanordnung ergiebt sich gar keine Veränderung des Globulingehaltes.

Aus den vorliegenden Versuchen ist somit ersichtlich, dass sowohl Bacterien-, Toxin- als Eiweissimmunisirung eine Globulinvermehrung im Serum wie im Plasma bewirken kann, aber nur dann, wenn die Thiere stark auf die Injectionen reagiren; wird die Immunisirung vorsichtig gehandhabt, so kommt es nicht zur Globulinvermehrung. Die Globulinvermehrung ist ferner viel ausgesprochener bei der Immunisirung mit Eiweisssubstanzen als mit Bacterien oder Toxinen, aus Gründen, die anfangs auseinandergesetzt wurden. Moll, der ganz exorbitante Globulinvermehrung aufweisen konnte, hat auch enorme Gewichtsverluste bei seinen Thieren gefunden.

Es ergiebt sich nun die Frage: steht wirklich die bei manchen Thieren im Verlauf der Immunisirung auftretende Globulinvermehrung in ursächlichem Zusammenhang mit der Antikörperbildung, ja ist sie gar eine Bedingung derselben, wie es Moll annimmt, oder ist sie nur eine Begleiterscheinung, die neben der Immunisirung einhergeht.

Darauf geben meines Erachtens meine Versuche eine gewisse Antwort, indem ich zeigen konnte, dass sowohl hochwerthige Immunsera normale Globulinwerthe aufweisen können, als auch, dass es gelingt durch vorsichtiges Abstufen der Immunisirung die Vermehrung der Globuline hinanzuhalten, ferner die Thatsache, dass die Globulinvermehrung zeigenden Thiere sich in schlechtem Allgemeinzustand befinden, der allerdings eine Folge der Immunisirung sein kann. In interessanter Weise wird diese meine Ansicht gestützt durch die Arbeit von Githens (10), der nachweisen konnte, dass bei Hunden im Hunger der Globulingehalt des Blutes auf Kosten des Albumins zunimmt und ähnliche Werthe erreicht, wie man sie bei der Immunisirung findet. Schliesslich sind die Inanition in Folge ungenügender Nahrungszufuhr und die Inanition infolge stärkeren Eiweisszerfalls verwandte Zustände.

In allerjüngster Zeit haben Friedemann und Isaac (11) in einer sehr interessanten Mittheilung gezeigt, dass der Immunisirungsvorgang mit beträchtlichen Stoffwechselveränderungen einhergeht, sie fanden, dass Ziegen vor Eintreten der Immunität den injicirten Stickstoff retinirten, während nach der Immunisirung colossale Harnstickstoffvermehrung eintritt. Durch andauernde Anhäufung artfremden Eiweisses in den Geweben scheinen somit Störungen des Stoffwechsels einzutreten, die aber wahrscheinlich mit dem Immunisirungsvorgang nichts zu thun haben.

Warum endlich gerade das Globulin der bei der Immunisirung vermehrte Eiweisskörper ist, wage ich nicht zu entscheiden. Denkbar ist es, dass das Globulin, welches ja auch gegen das stärkste proteolytische Ferment, das Trypsin, eine grosse Resistenz zeigt, auch bei den Stoffwechselstörungen in der Immunisirungsperiode schlechter angegriffen und abgebaut wird.

Fasse ich die Resultate meiner Versuche kurz zusammen, so konnte constatirt werden: 1. Bei der Immunisirung mit Bacterien, Toxinen und Eiweisskörpern kann es zu einer Globulinvermehrung im Blut kommen, die dann auftritt, wenn die Thiere schwerere Stoffwechselstörungen zeigen, die aber bei vorsichtiger Anwendung der Immunisirung nicht aufzutreten braucht.

2. Der Globulingehalt im Plasma und im Serum der Immunthiere ist nicht wesentlich von einander verschieden. 3. Somit scheint die Globulinvermehrung mehr einen secundären, der Immunisirungsinanition entsprechenden Charakter zu besitzen und keinen directen Zusammenhang mit der Bildung und dem Vorhandensein der Antikörper zu haben.[1])

Literatur.

1. Szontagh und Wellmann, Deutsche med. Wochenschrift. 1898.
2. Butjagin, Hygienische Rundschau. 1902.
3. Seng, Zeitschr. f. Hygiene u. Infectionskrankh. 31, 513.
4. Atkinson, Journal of exp. med. 5.
5. Joachim, Arch. f. d. ges. Physiol. 93.
6. Langstein und Mayer, Hofmeisters Beiträge 5, 1904.
7. Reye, Dissertation Strassburg. 1898.
8. Pfeiffer, Zeitschr. f. klin. Med. 33, 215, 1897.
9. Moll, Hofmeister's Beiträge. 4, 1903.
10. Githens, Hofmeister's Beiträge. 5, 1904.
11. Friedemann und Isaac, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. 1, 1905.

1) Um Missverständnisse zu vermeiden, möchte ich kurz darauf hinweisen, dass durch die hier auseinandergesetzten Befunde die von Freund und Pick festgestellte Thatsache, dass das Antitoxin an der Globulinfraction des Immunserums hängt nicht alterirt wird. Das Antitoxin ist an die Globulinfraction gebunden und wird nicht nur physikalisch mitgerissen, eine Thatsache, die schon daraus hervorgeht, dass durch Kali-Alaun mächtige Eiweiss-Niederschläge im Blutserum erzeugt werden können, ohne dass das Antitoxin in dieselben übergeht.

X.

Aus der medicinischen Klinik in Graz.

Beitrag zur Frage der Herkunft des Zuckers bei Durchströmung der überlebenden Leber.

Von

Privatdocent Dr. **Th. Pfeiffer.**

In der Bearbeitung der Frage nach der Bildung von Zucker aus Pepton in der Leber (Seegen) haben weder Fütterungsversuche noch die Digerirung von Leberbrei mit Pepton in vitro übereinstimmende und somit entscheidende Ergebnisse geliefert. Fr. Kraus jun.[1]) strebte solche zu erlangen, indem er das Verfahren der künstlichen Durchblutung der überlebenden Leber zu diesem Zwecke wählte und damit einer Reihe von Einwänden, welche gegen die früheren Experimente erhoben worden waren, von vornherein auswich. Aber auch diese Versuchstechnik hat in die vorliegende Frage bisher keine Klarheit gebracht. Während nämlich Fr. Kraus jun. fand, dass die Durchblutung von Hundelebern, welche durch Hunger und Phloridzin glykogenarm gemacht waren, keine oder äusserst geringfügige Zunahme des Zuckergehaltes des Blutes bewirkte, lieferte dasselbe Verfahren Embden[2]) bei völlig glykogenfreier und annähernd zuckerfreier Leber unter Umständen einen sehr erheblichen Zuwachs an Blutzucker.

Seine Beobachtung, dass der Blutzuckergehalt nach einer bestimmten Durchströmungszeit einen weiterhin annähernd constant bleibenden Werth erreicht, welcher also die Erschöpfung eines Vorrathes an zuckerbildender Substanz anzeigt, schaffte die Grundlage zur Erkennung der Herkunft des neugebildeten Zuckers. Je nachdem nämlich Blut oder Leber diesen Speicher bildet, muss das Einschalten frischen Blutes beziehungsweise frischer Leber in den Stromkreis die Zuckerproduction neu anfachen. Diesem Gedankengange angepasste Versuche verwiesen auf das Blut als hauptsächliche Bildungsstätte des Zuckers, denn die schon zum Abschluss gekommene Zuckerbildung setzt in einem neuen Quantum desselben Blutes wieder kräftig ein und erreicht annähernd den Höchstwerth der ersten Portion. Daneben liefert allerdings auch die Leber unter Umständen einen Theil des Rohstoffes zur Zuckerbildung, wie der gelegent-

1) Fr. Kraus jun., Pflüger's Archiv. 90 u. 98. 452.

2) Embden, Hofmeister's Beiträge. VI. 44.

liche weitere Anstieg des konstant gewordenen Zuckerwerthes bei Durchschicken des Spülblutes durch eine zweite glykogenfreie Leber darthut.

Enthält wirklich das Spülblut selbst das Material für die beobachtete Vermehrung des Zuckers, dann muss Durchströmung der überlebenden Leber mit Zucker in wässeriger Lösung eine solche vermissen lassen. Unter diesem Gesichtspunkte können Versuche, die ursprünglich von einer anderen Fragestellung ausgehend unternommen worden waren, zur Klärung des nicht vollständig eindeutigen Ergebnisses Embden's beitragen.

Die Versuchstechnik war jene, welche E. Petry[1]) zu seinen „Untersuchungen über das Verhalten der Leberzellen in physikalisch-chemischer Beziehung" angewendet und vor Kurzem genau beschrieben hat. Auf deren ausführliche Wiedergabe sei daher hier verzichtet und nur hervorgehoben, dass bei derselben die Leber in situ belassen und die Spülung an dem noch lebenden mit Aether narkotisirten Thiere begonnen wird. Es findet also keine Unterbrechung des Flüssigkeitsstromes statt, wie sie die Herausnahme des Organes aus dem Thierkörper und seine Einbringung in einen Durchblutungsapparat bedingt, und der ganze Versuch verläuft an thunlichst lebensfrischen Leberzellen. K. Grube[2]) erwies sich diese als günstigste Versuchsanordnung, mit deren Hilfe er, wie auch Doyon-A. Morel[3]), sogar Glykogenansatz in der mit bezuckertem Blute durchströmten Leber erzielte. Das weitere Verfahren Petry's besteht in der raschen Reinspülung der Leber vom Blut mit isotonischer Kochsalzlösung, welcher die Spülung mit isotonischer Na_2SO_4-Lösung, der die zu prüfende Substanz zugesetzt wird, folgt. Aus der Concentrationsveränderung an Chlorid oder an Sulfat kann eine allfälilge Schwankung des Gehaltes an differenter Substanz, im vorliegenden Falle Dextrose bezw. Laevulose berechnet werden. Für die Richtigkeit der rechnerischen Voraussetzung, dass die Chlornatrium- und Natriumsulfatlösung die Leber ungeändert passirt, bringt Petry Belege, welche die folgende Zusammenstellung ergänzt.

Tabelle I.

Versuchsnummer	Stammlösung		Spülflüssigkeit
15	ClNa	1,298	1,288
16	ClNa	1,23	1,28
17	ClNa	1,294	1,294
18	ClNa	1,257	1,244
1	Na_2SO_4	3,424	3,420

Als Grundlage der Berechnung dienten in den Zuckerversuchen immer die Sulfatwerthe. Die Spülflüssigkeiten waren ganz oder nahezu

1) E. Petry, Hofmeister's Beiträge. V. 245.

2) K. Grube, Journ. of physiology. XXIX. 276 u. Pflüger's Archiv. 107. 490.

3) Doyon-A. Morel, C. R. Soc. de biologie. LVI. 190.

eiweissfrei, wie qualitative Prüfung und gelegentliche quantitative N-Bestimmungen zeigten; letztere ergaben

Versuch 7	Ringersche Lösung	0,002 pCt. N
	Na_2SO_4-Lösung	0,004 pCt. N
„ 10		0,009 pCt. N

Tabelle II.

a) gefütterte Kaninchen.

Versuchsnummer	Lösung		Zucker der Spülflüssigkeit		Bemerkung
		Δ°	quantitativ pCt.	qualitativ (Trommer)	
2	NaCl	0,66	0,001 0	negativer Trommer	einfach gespült 120 ccm 2 mal durchgeschickt
3	Na_2SO_4	0,66	0,11	positiv	120 ccm 3 mal durchgeschickt
4	Na_2SO_4		0,15 0	„	einfach 2 mal.
			b) Hungerkaninchen.		
5	NaCl		0,025 0,08	schwach positiv	1½ Hungertage, einfache Spülung
	Na_2SO_4		0,10	positiv	
6	NaCl	0,66	0,077 0,075 0,065	„	
	Na_2SO_4	0,66	0,08 0,07 0,04 0,03 0,04	„	5. Hungertag, „ „
7	Ringer	0,635	— — — 0,006	negativ	einfache Spülung, 4. Hungertag
	Na_2SO_4	0,66	— — 0,023 —	„	
8	Ringer	0,635	— 0,028	„	„ „ 4. „
	Na_2SO_4		0,005	„	150 ccm 3 mal durchgeschickt
9	Ringer		0,004 0,058	schwach positiv	einfache Spülung, 5. Hungertag
10	Ringer		0,018	negativ	„ „ 6. „
11	Ringer		0,003 0,012	„ Spur	„ „ 6. „
12	Ringer		0,021 0,003 0,001	„ negativ	„ „ 5. „

Versuche, in denen es nicht binnen wenigen Minuten gelang, hämoglobinfreie Flüssigkeit zu bekommen, wurden ausgeschaltet.

Bevor an die eigentliche Untersuchung gegangen werden konnte, musste weiter ermittelt werden, ob die Leber des Kaninchens (dieses diente ausschliesslich als Versuchsthier) bei der gewählten Spülmethodik etwa Zucker abgiebt. In einer Versuchsreihe wurde deshalb die Leber mit Kochsalz-, Ringer'scher, Na_2SO_4-Lösung allein, bezw. zuerst mit Chlornatrium- oder Ringer'scher Lösung, dann mit Natriumsulfat gespült und die ausfliessende Flüssigkeit portionenweise aufgefangen und auf Zucker untersucht, manchmal auch zur Erzielung eines grösseren Ausschlages dieselbe Lösungsmenge 2—3 mal aufgegossen. Die quantitative Zuckerbestimmung geschah in diesen, wie in allen folgenden Versuchen durch Polarisation mit dem Apparate von Lippich.

Die Zusammenstellung dieser Vorversuche in Tabelle II zeigt, dass in einer grösseren Anzahl derselben (2, 7, 10—12) von der Leber kein oder nicht sicher bestimmbare Mengen von Zucker abgegeben wurden, indem die abgelesenen Werthe innerhalb der Fehlergrenze des Polarimeters (0,02° entsprechend 0,019 pCt. Dextrose) lagen. In einer Reihe anderer dagegen traten Zuckermengen von 0,025 bis 0,15 pCt. in die Spülflüssigkeit über, eine Erscheinung, welche sich auch durch mehrtägiges Hungern nicht sicher vermeiden liess.

Diese Beobachtung nöthigt zur Vorsicht in der Beurtheilung der Resultate von Spülungen mit Zuckerlösungen. Vermehrung des Zuckergehaltes dieser wird auf Abgabe aus der Leber bezogen werden müssen, und da diese nicht sicher glykogenfrei war, zu keinen weiteren Schlüssen in dem eingangs erörterten Sinne berechtigen; anders dagegen, wenn trotzdem die zuckerhaltigen Spüllösungen im Gegensatze zu den Blutdurchströmungen Embden's keine Aenderung oder Verminderung ihres Zuckergehaltes aufweisen.

Thatsächlich zeigt nun unter den Spülversuchen mit Dextrose nur einer (10) eine deutliche Zunahme (+ 0,134 pCt.) an rechtsdrehender Substanz und wird daher auszuschalten sein. Dasselbe gilt von dem Laevulose-Versuch 18, denn die Abnahme der Linksdrehung (—0,25 pCt.) kann ebensowohl durch Verschwinden von Laevulose als wahrscheinlicher durch Zuwandern von rechtsdrehendem Kohlehydrat bedingt sein. In den übrigen Versuchen (ausgenommen 14) differiren die gefundenen von den berechneten Zuckermengen so wenig, dass sie mit Rücksicht auf die Bestimmungsfehler und die nöthigen Umrechnungen einander gleich gesetzt werden können. Besonders sei noch hervorgehoben, dass der Ausschlag in der Mehrzahl der Dextroseversuche nach der negativen Seite erfolgte und auf die minimale bezw. gänzlich fehlende Differenz in den Versuchen 13 und 12 verwiesen, bei welch letzterem überdies die Untersuchung der zur Vorspülung verwendeten Ringerschen Lösung bewies, dass die Leber keinen Zucker abgegeben hat. Schliesslich ergab noch Versuch 14 sogar eine deutliche Verminderung (— 0,147 pCt.) des Zuckerwerthes. Eine Vermehrung des Zuckers lässt sich demnach bei den Spülungen mit wässerigen Lösungen von Dextrose und Laemlose sicher nicht nachweisen.

Tabelle III.

a) Dextrose.

Versuchsnummer	Stammlösung			Spülflüssigkeit			Zucker			Bemerkung
	Δ	Sulfat	Dextrose pCt.	Δ	Sulfat	Dextrose pCt.	berechnet	gefunden	Differenz	
13	0,65	1,8705	0,6020	0,645	1,8254	0,5848	0,5875	0,5848	— 0,003	einfache Spülung
14	—	1,7157	1,181	0,635	1,5240	0,902	1,049	0,902	— 0,147	
15	0,65	1,6926	0,99	0,645	1,5703	0,963	0,919	0,963	+ 0,044	
16	0,695	1,8604	1,23	0,695	1,600	1,028	1,109	1,079	— 0,030	100 ccm in 10 Min. 3 mal
9	—	1,5376	2,72	—	1,5005	2,657	2,696	2,657	— 0,039	5. Hungertag
10	—	1,5232	1,38	—	1,1997	1,221	1,087	1,221	+ 0,134	6. „ 150 ccm 3 mal.

b) Lävulose.

Versuchsnummer	Δ	Sulfat	Dextrose pCt.	Δ	Sulfat	Dextrose pCt.	berechnet	gefunden	Differenz	Bemerkung
17	0,658	1,7571	0,98	—	0,9426	0,446	0,526	0,446	— 0,080	[1]
				—	1,7235	0,91	0,96	0,91	— 0,05	
				0,68	1,7543	0,95	0,98	0,95	— 0,03	
18	—	1,8758	1,14	—	0,6825	0,371	0,414	0,371	— 0,043	einfach gespült[1]
				—	1,8332	0,862	1,112	0,862	— 0,250	3mal durchgespült 115 ccm
11	—	1,6461	1,625	—	1,6109	1,509	1,590	1,509	— 0,081	6. Hungertag
12	—	2,3528	1,604	—	1,9786	1,344	1,344	1,344	0	5. „

Wenn somit Embden bei Durchströmung der Leber mit Blut von normalem oder absichtlich erhöhtem Zuckergehalt, diesen noch zunehmen sah, so würden, falls die Beobachtungen Embden's, an deren Nachprüfung mich äussere Umstände verhinderten, sich bestätigen lassen, die im Vorstehenden mitgetheilten Versuche wohl dessen Ansicht stützen, dass der neugebildete Zucker zum grössten Theile nicht der Leber entstammen müsse, sondern seiner Durchströmungsflüssigkeit, dem Blute.

1) Spülflüssigkeit in mehreren Portionen aufgefangen.

XI.

Aus dem Laboratorium der Göttinger medicinischen Klinik.

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Nucleïnsäuren auf den thierischen Organismus.

Von

A. Schittenhelm und **E. Bendix,**
Privatdocenten und Assistenten der Klinik.

(Mit 1 Curve im Text.)

Gegenüber den verhältnissmässig zahlreichen Untersuchungen über die Beeinflussung des Harnsäurestoffwechsels durch die Nucleïnsäure existiren nur ganz vereinzelte Mittheilungen über die sonstigen Einwirkungen der Nucleïnsäure auf den thierischen Organismus. Vor allem aber scheinen vergleichende Untersuchungen mit Nucleïnsäuren verschiedener Herkunft so gut wie ganz zu fehlen, obwohl diese sicherlich Berücksichtigung verdienen. Wenn man als Vertreter der thierischen Nucleïnsäuregruppe die Thymonucleïnsäure, als Vertreter der pflanzlichen die Hefenucleïnsäure herausgreift, so zeigen dieselben schon in ihrem allgemeinen physikalischen und chemischen Verhalten solche Verschiedenheiten, dass es nicht ohne weiteres statthaft ist, diese differenten Nucleïnsäuren in ihrer Wirkung auf den thierischen Organismus zu identificiren.

Wir haben daher vergleichende Untersuchungen über die Wirkungsweise der verschiedenen Nucleïnsäuren in der vorliegenden Arbeit angestellt. Hierbei sind wir uns jedoch bewusst, dass die Körper, welche wir als Nucleïnsäure ansprechen, trotz der Kenntniss wenigstens des grössten Theiles ihrer Spaltproducte noch nicht mit Sicherheit als absolut reine Producte aufgefasst werden können, bis es gelingt, Nucleïnsäuren zu isoliren, deren chemische Formel und Zusammensetzung in exacter Weise festgestellt sind. Es mögen daher späterhin unsere Untersuchungen in diesem oder jenem Punkte einer Correctur bedürfen, wenn es der chemischen Forschung gelungen sein wird, einwandsfreie, reine Nucleïnsäuren zu isoliren.

Zu unseren Untersuchungen verwandten wir einerseits α- und β-thymonucleïnsaures Natron, welche wir genau nach Neumann'scher Vorschrift darstellten und durch mehrfaches Umfüllen so gut wie nur irgend möglich reinigten. Andererseits benutzten wir zwei Präparate

von hefenucleïnsaurem Natrium, welche uns in liebenswürdiger Weise von A. Bayer u. Co., Elberfeld und von Böhringer u. Söhne in Waldhof bei Mannheim zur Verfügung gestellt waren. Das nucleïnsaure Natrium Böhringer haben wir deshalb in den Kreis unserer Untersuchungen gezogen, weil eben dieses Präparat in neuerer Zeit häufiger zu therapeutischen Zwecken in der praktischen Medicin verwandt wird.

Bei der Beschreibung des α-thymonucleïnsauren Natriums begnügen wir uns hier festzustellen, dass das Präparat ein schönes weisses Pulver darstellte, welches vorschriftsmässig in 5 proc. Lösung gelatinisirte und einen Stickstoffgehalt von 14,6 pCt. und einen Basenstickstoffgehalt von 7,7 pCt. hatte.

Das β-thymonucleïnsaure Natrium gelatinisirte in 5 proc. Lösung nicht und zeigte auch im übrigen die vorgeschriebenen Eigenschaften. Die Menge unseres Präparates genügte nicht zu genaueren chemischen Untersuchungen.

Das hefenucleïnsaure Natrium Bayer hatte einen N-Gehalt von 7,98 pCt. einen Basen-N-Gehalt von 1,778. pCt. Es stellte ein ziemlich intensiv braun gefärbtes Pulver dar und löste sich leicht in Wasser, ohne zu gelatinisiren.

Ein ganz leicht gelb-bräunlich gefärbtes feines Pulver stellte das hefenucleïnsaure Natrium Böhringer dar; es hatte einen N-Gehalt von 14,05 pCt. und einen Basen-N-Gehalt von 8,55 pCt.[1])

Die Gefrierpunktserniedrigung einer 2 proc. Lösung ergab für das α-thymonucleïnsaure Natrium $\Delta = -0{,}10^{\circ}$,

für das hefenucleïnsaure Natrium (Bayer) $\Delta = -0{,}12^{\circ}$

für das hefenucleïnsaure Natrium [Böhringer[2])] $\Delta = -0{,}07^{\circ}$.

I.

Frühere Untersucher [Jacob (1), Hahn (2), Goldscheider (3), Niemann (4) u. a.], in letzter Zeit besonders v. Mikulicz (5) und seine Schule [Miyake (6)] haben schon festgestellt, dass der Nucleïnsäure eine starke leukocytotische Wirkung zukommt, der kurz nach der Injection eine Periode der Hypoleukocytose voraufgeht. Unter dem Einflusse der Anschauung, dass den Leucocyten eine Schutzwirkung im Kampfe des Organismus mit der Infection zukommt, hat bekanntlich v. Mikulicz in jüngster Zeit die chemotaktische Wirkung der Nucleïnsäure praktisch verwerthet. Er versuchte und zwar mit positivem Erfolge,

1) Der Basengehalt wurde festgestellt, indem nach Aufschliessen der Nucleïnsäure durch 3stündiges Kochen mit $2^1/_2$—3proc. H_2SO_4 die Basen vermittelst der Kupferfällung isolirt wurden. Die gereinigten Kupferoxydulverbindungen wurden mit H_2S zerlegt, im eingedampften Filtrat die Basen mit der Silbermethode gefällt und der N-Gehalt der Silberverbindungen festgestellt. Die Endwerthe sind berechnet auf nucleïnsaures Natrium, welches bei 100° bis zur Gewichtsconstanz getrocknet wurde.

2) Nach Angabe der Fabrik beträgt der Phosphorgehalt der zu Grunde liegenden freien Nucleïnsäure 8,3 pCt.; sie enthält nur ganz geringe Mengen Eiweiss. — Der Na-Gehalt des Natrium nucleïnicum entspricht mit 4 pCt. der für das neutrale Natronsalz geforderten Menge.

durch subcutane und vor allem wiederholte intraperitoneale Injection von Nucleïnsäure die Widerstandskraft des Peritoneums gegen Infectionen wesentlich zu erhöhen und dadurch die Chancen für die Erfolge bei Laparotomien günstiger zu gestalten. Im Thierversuche kommt er zu dem Resultate, dass die Resistenz des Peritoneums durch dieses Verfahren gegen Coliinfection auf das 40 fache erhöht werden kann.

Den gleichen Weg haben A. Schmidt (7) und Borchardt (8) beschritten; auch sie kamen zu dem Resultate, dass es durch Nucleïnsäureinjectionen möglich ist, die Widerstandsfähigkeit des Peritoneums gegen Infectionen zu erhöhen und damit die Gefährlichkeit von Bauchoperationen herabzusetzen.

Unter diesem Gesichtspunkte untersuchten wir kurz die einzelnen Nucleïnsäuren.

1. Versuch mit α-thymonucleïnsaurem Natrium am Kaninchen I.

2.	April	1905	10	Uhr	Vormitt.	6100 Leukocyten,
2.	„	1905	$10^1/_4$	„	„	intravenöse Injection von 0,5 g α-thymonucleïnsaurem Natrium,
2.	„	1905	$12^1/_2$	„	Nachmitt.	4100 Leukocyten,
2.	„	1905	6	„	„	12100 „
2.	„	1905	$9^1/_4$	„	„	15300 „
3.	April	1905	$9^1/_2$	„	Vormitt.	16200 „
4.	„	1905	10	„	„	8200 „

2. Versuch mit hefenucleïnsaurem Natrium Böhringer am Kaninchen II.

22.	März	1905	10	Uhr	Vormitt.	8600 Leukocyten,
22.	„	1905	6	„	Nachmitt.	7800 „
23.	„	1905	10	„	Vormitt.	8600 „
			10^{15}	„	„	intravenöse Injection von 1,0 g hefenucleïnsaurem Natrium-Böhringer,
23.	„	1905	11	„	„	1800 Leukocyten,
23.	„	1905	11^{15}	„	„	2400 „
23.	„	1905	1	„	Nachmitt.	1600 „
23.	„	1905	4	„	„	2500 „
23.	„	1905	6	„	„	19800 „
23.	„	1905	9	„	„	12400 „
24.	„	1905	9	„	Vormitt.	14800 „
28.	„	1905	9	„	„	14200 „
29.	„	1905	10	„	„	12300 „
30.	„	1905	$10^1/_2$	„	„	8300 „
			10^{40}	„	„	erhält das Kaninchen nochmals 0,5 g hefenucleïnsaur. Natr. Böhringer intravenös,
30.	„	1905	12	„	„	5200 Leukocyten,
30.	„	1905	6	„	Nachmitt.	18500 „
31.	„	1905	9	„	Vormitt.	13500 „

3. Versuche mit hefenucleïnsaurem Natrium Bayer am Kaninchen III.

20.	April	1905	$10^1/_2$	Uhr	Vormitt.	4300 Leukocyten,
			$10^3/_4$	„	„	Intravenöse Injection von 1,0 g hefenucleïnsaurem Natron Bayer,
20.	April	1905	6	„	Nachmitt.	18500 Leukocyten.

Aus den mitgetheilten Versuchen geht mit Sicherheit hervor, dass kein deutlicher Unterschied in der leukocytotischen Wirkung besteht — gleichgültig, ob man Nucleïnsäure thierischer oder pflanzlicher Herkunft verwendet. Interessant ist das vorherige hypoleukocytotische Stadium und die lange Dauer der Hyperleukocytose, ein Befund, welcher mit demjenigen früherer Untersucher gut übereinstimmt.

II.

Exacte Untersuchungen über den Einfluss der Nucleïnsäuren auf Blutdruck und Athmung liegen im Wesentlichen nur vor von J. Bang (9) und Mendel (10). Die in der Litteratur vielfach citirten Arbeiten von Wooldridge, Wright, Lilienfeld u. A. brauchen hier nicht berücksichtigt zu werden, da die von ihnen beschriebenen Wirkungen, wie schon Halliburton (11) betonte, auf die Anwesenheit von Nucleoproteïden in ihrem Ausgangsmaterial (Gewebsauszüge u. s. w.) zu beziehen ist.

J. Bang fand, dass bei intravenöser Injection von Guanylsäure eine langsame und oberflächliche Athmung eintrat und dass der Blutdruck ein starkes Absinken anzeigte.

B. Mendel und seine Mitarbeiter wandten pflanzliche Nucleïnsäure (Triticonucleïnsäure) in ihren Versuchen an und fanden schon bei Anwendung sehr kleiner Dosen (0,024—0,1 g pro Kilo) ein ausserordentlich starkes Absinken des Blutdruckes.

Auch wir (12) haben diesbezügliche Untersuchungen in vergleichender Weise mit verschiedenen Nucleïnsäuren angestellt, und sind dabei zu dem bemerkenswerthen Resultate gelangt, dass ein entschiedener Unterschied besteht zwischen unserer pflanzlichen und thierischen Nucleïnsäure.

An verschiedenen, gut übereinstimmenden Versuchen[1]) überzeugten wir uns davon, dass das α-thymonucleïnsaure Natrium, in 0,1 bis 1,0 proc. Lösung intravenös verabreicht, beim Kaninchen in wiederholten Dosen von 0,01—0,1 g keinen Einfluss auf Blutdruck und Athmung hervorbringt.

Ganz anders verliefen die Versuche mit dem hefenucleïnsauren Natrium Böhringer. Die intravenöse Application von 0,01 g hatte bereits ein deutliches und anhaltendes Absinken des Blutdrucks zur Folge und diese Erscheinung trat noch viel erheblicher zu Tage bei Erhöhung der Dosis auf 0,1 g. Die Athmung dagegen blieb stets unbeeinflusst. Alle mit diesem Präparate angestellten Versuche ergaben dasselbe eindeutige Resultat.

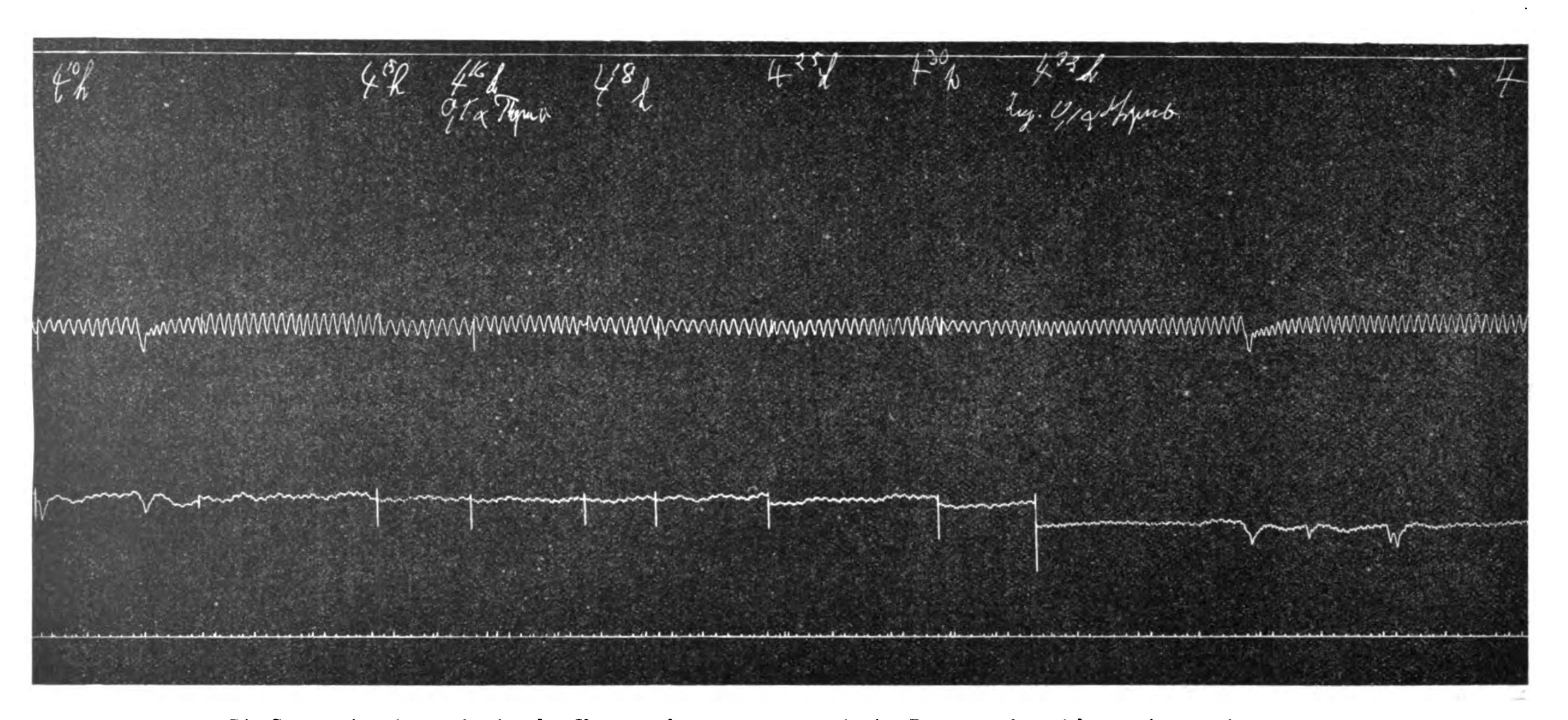
Das Natronsalz der Hefenucleïnsäure Bayer dagegen hatte bei einer intravenösen Verabreichung von 0,1 g in 1 proc. Lösung nur eine geringe und schnell vorübergehende Blutdrucksenkung, ebenfalls ohne Alteration der Athmung, zur Folge.

Wir kamen also für die Hefenucleïnsäure zu demselben Resultat,

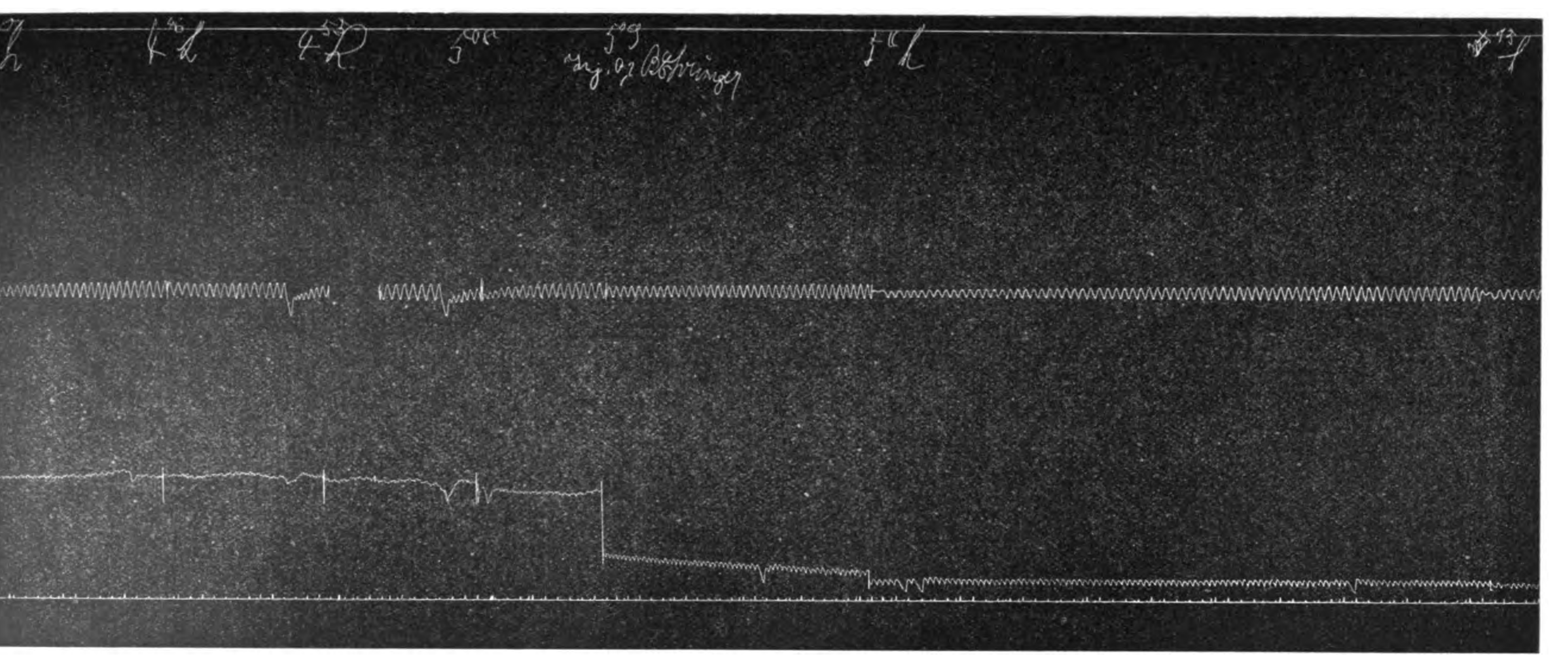
---

1) Herrn Privatdocenten Dr. Pütter sind wir für die Unterstützung bei der Anfertigung der sphygmographischen Curven zu Dank verpflichtet.





Die Curve zeigt einen orientirenden Vorversuch; genauere quantitative Daten ergeben sich aus einem weiter unten



angeführten Versuche.

wie B. Mendel für die Triticonucleïnsäure und man könnte hieraus weiter schliessen, dass eine Senkung des Blutdrucks im Allgemeinen als die charakteristische Wirkung der pflanzlichen Nucleïnsäuren bei intravenöser Darreichung betrachtet werden muss. Bei der α-Thymonucleïnsäure dagegen besteht ein augenscheinlicher Unterschied nicht nur gegenüber den pflanzlichen Nucleïnsäuren, sondern auch gegenüber der Guanylsäure Bang's, indem sie überhaupt keinen Einfluss auf den Blutdruck zeigte. (Siehe Curve auf S. 170 u. 171.)

Es ist nun eine bekannte Thatsache, dass Eiweisskörper, in gelöstem Zustande in die Blutbahn gebracht, eine Blutdrucksenkung zur Folge haben und es schien uns daher keineswegs ausgeschlossen, dass die für die Hefenucleïnsäure gefundene Erniedrigung des Blutdrucks ihren Grund hat in einer Beimengung, wenn auch nur geringer Mengen von löslichen Eiweisskörpern. Wir untersuchten daher unsere Nucleïnsäure auf die Anwesenheit von Eiweisscomplexen mit nachfolgendem Resultat:

a) α-thymonucleïnsaures Natrium:

Xanthoproteïnreaction ganz schwach angedeutet
Biuret —
Millon —
Essigsäure-Ferrocyankali —
Kochprobe —.

b) hefenucleïnsaures Natrium (Böhringer):

Biuret +
Xanthoproteïnreaction +
Essigsäure-Ferrocyankali +
Kochprobe +
Millon —.

c) hefenucleïnsaures Natrium (Bayer):

Biuret +
Millon +
Xanthoproteïnreaction +
Essigsäure-Ferrocyankali +
Kochprobe +.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, dass beide Präparate von hefenucleïnsaurem Natrium Eiweissbeimengungen, wenn auch nur in relativ kleinen Mengen, sicher enthalten, während das α-thymonucleïnsaure Natrium so gut wie frei davon ist. Es ist also sicher, dass mit dem hefenucleïnsauren Natrium zugleich kleine Mengen gelösten Eiweisses in die Blutbahn gebracht werden, welche dann sicherlich in der bekannten Weise auf den Blutdruck einwirken müssen. Da das eiweissfreie α-thymonucleïnsaure Natrium ohne Wirkung auf den Blutdruck war, so liegt für uns der Verdacht sehr nahe, dass überall da, wo auf eine Verabreichung von Nucleïnsäurepräparaten eine Blutdrucksenkung beobachtet wurde, dieselbe zurückzuführen ist auf den Gehalt dieser Präparate an eiweissartigen Complexen.

Neuerdings hat Kutscher und Schenk (13) nachgewiesen, dass in der Thymonucleïnsäure nach deren Oxydation mit Calciumpermanganat ein die Biuretprobe gebender Antheil vorhanden ist, welcher als Bestandtheil

des Nucleïnsäuremoleküls aufgefasst werden muss. Diese biuretgebende Substanz beeinflusst jedoch, wie unsere Versuche darthun, den Blutdruck in keiner Weise. Allem nach dürfte es wahrscheinlich sein, dass die den Präparaten von hefenucleinsaurem Natrium eigenen Eiweisskörper, da sie den Blutdruck beeinflussen, als verunreinigende Beimengung und nicht als Bestandtheil des Nucleïnsäurecomplexes aufzufassen sind. Die nächste Aufgabe wäre also die, zu versuchen, ob auch die anderen Nucleïnsäuren eiweissfrei erhalten werden können, was jedenfalls nicht unerhebliche Schwierigkeiten bieten wird, und dann mit den eiweissfreien Präparaten nochmals Blutdruckversuche anzustellen.

Wir haben durch zweimaliges Umfällen das hefenucleïnsaure Natrium (Böhringer) zu reinigen gesucht und dadurch erreicht, dass die obengenannten Eiweissproben bedeutend schwächer (Xantoprotheïn, Essigsäure-Ferrocyankali, Kochprobe) bezw. negativ (Biuret, Millon) ausfielen. Mit diesem gereinigten Präparate, sowie mit dem vorgenannten ungereinigten hefenucleïnsauren Natrium Böhringer, ferner mit einem Präparat von α-thymonucleïnsaurem Natrium, das eigens zu diesem Zweck in reinster Form aus frischer Thymusdrüse gewonnen wurde, wiederholten wir den Versuch über ihren Einfluss auf Circulation und Athmung mit dem nämlichen Erfolge. Die Thymonucleïnsäure zeigte auch hier keine Spur von Beeinflussung, während das hefenucleïnsaure Natrium wieder ein Absinken des Blutdrucks zur Folge hatte und die Athmung etwas oberflächlicher und frequenter gestaltete. Dabei ist bemerkenswerth, dass das gereinigte Präparat den Blutdruck nicht so tief zum Sinken brachte, wie das ungereinigte. Herrn Professor Jakobj sind wir für die liebenswürdige Unterstützung bei der Anstellung des folgenden Versuches im pharmakologischen Institut zu grösstem Dank verflichtet.

Versuch: 11. Juli 1905. Kaninchen: Gewicht 2000 g.

Zeit	Blutdruck (Carotis)	Athmung (10 Secunden)
9 Uhr 18 Min.	normal 126—132	5
9 „ 28 „	Injection von 0,01 g gereinigten hefenucleïnsauren Natriums in 0,5 ccm physiologischer Na Cl-Lösung gelöst. Dauer der Injection 1½ Minuten.	
9 „ 30 „	92	5
9 „ 31 „	106	5
9 „ 33½ „	122	5 etwas oberflächlicher
9 „ 36 „	125	5
9 „ 37 „	—9 Uhr 37½ Min. Injection wie oben.	
9 „ 38½ „	84	—
9 „ 42 „	111	5
9 „ 48 „	126	5
9 „ 48½ „	—9 Uhr 52 Min. Injection von 0,1 g gereinigten hefenucleïnsauren Natriums in 5 ccm physiologischer Na-Cl-Lösung.	
9 „ 52 „	83	5½

	Blutdruck (Carotis)	Athmung (10 Secunden)
9 „ 55 „	75	—
9 „ 57½ „	58	10
10 „ 1 „	78	—
10 „ 9 „	93	—
10 „ 18 „	111	6
10 „ 29 „	112	5½
10 „ 29 „	10 Uhr 31½ Min. Injection von 0,1 g α-thymonucleïnsaurem Natrium in 10 ccm physiologischer Na Cl-Lösung.	
10 „ 33 „	109	5½
10 „ 40 „	115	5½
10 „ 41 „	—10 Uhr 43 Min. Iujection von 0,1 g ungereinigten hefenucleïnsauren Natriums in 5 ccm physiologischer Na Cl-Lösung.	
10 „ 41½ „	94	6
10 „ 43 „	77	—
10 „ 45½ „	54	6
10 „ 46½ „	44	6
10 „ 50 „	52	—
10 „ 52 „	64	—
10 „ 55 „	78	5
11 „ 04 „	102	—
11 „ 08 „	108	5

III.

Die weiteren vergleichenden Untersuchungen bezogen sich auf den Harnsäurestoffwechsel. Es erübrigt sich, auf die umfangreiche Litteratur über die Beeinflussung des Harnsäurestoffwechsels durch die Nucleïnsäure einzugehen, da als übereinstimmendes Resultat bekanntlich eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung nach Darreichung von Nucleïnsäure sich ergeben hat.

Bei unseren früheren Versuchen hatten wir die Wahrnehmung gemacht, dass bei subcutaner Darreichung die Nucleïnsäure von den Geweben nur ausserordentlich schwer resorbirt wurde und wir griffen daher durchweg zur intravenösen Application der Nucleïnsäuren. Bei dieser Art der Verabreichung geht ein Theil der Nucleïnsäure unverändert in den Urin über. Durch die Untersuchungen von Gotho (14) und Minkowski (15) ist es aber sichergestellt, dass bei Gegenwart von Nucleïnsäure ein Theil der vorhandenen Harnsäure der Bestimmung entgeht. Die Bestimmung der Harnsäure erforderte daher die Vorsichtsmaassregel, den Urin durch mehrstündiges Kochen mit 2 proc. Schwefelsäure vorzubehandeln.

Aus den beigegebenen Tabellen 1 und 2 geht hervor, dass, wie zu erwarten war, alle 3 Nucleïnsäuren eine Erhöhung der Purinkörperausfuhr zur Folge hatten, und zwar stiegen die Harnpurinwerthe ungefähr proportional der in den einzelnen Nucleïnsäuren enthaltenen Basenmengen.

In früheren Versuchen (16) haben wir festgestellt, dass von der circulirenden Harnsäure nur etwa der fünfte Theil im Harn wiedererscheint.

Tabelle 1.

Kaninchen 1, mittelkräftig.

Datum	Nucleïnsäure-Zufuhr	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Purinbasen[1]) g	Bemerkungen
9. 1. 05	3 g hefenucleïns. Na (Bayer)	250	fehlt	0,019	Futter: Brod und Wasser
10. 1. 05	3 g hefenucleïns. Na (Bayer)				
11. 1. 05	—	130	—	—	do.
12. 1. 05	—				
14. 1. 05	1,75 g α-thymons. Na	130	0,025	0,02	do.
15. 1. 05	nichts				
17. 1. 05	2 g β-thymonucleïns. Na	330	0,062	—	do.
18. 1. 05	2 g β-thymonucleïns. Na				

Tabelle 2.

Kaninchen 2, ausserordentlich starker Bock.

Datum	Nucleïnsäure-Zufuhr	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Als Harns. berechnete Purinbasen g	Bemerkungen
7. 3. 05	3 g hefenucleïns. Na (Bayer)	250	0,018	0,0147	Futter: Brod und Wasser
8. 3. 05	3 g hefenucleïns. Na (Bayer)				
9. 3. 05	—	200	0,012	0,006	do.
10. 3. 05	—				
11. 3. 05	1,1 g β-thymonucleïns. Na	100	0,015	Spuren	do.
12. 3. 05	nichts				
13. 3. 05	—	100	0,008	do.	do.
14. 3. 05	—				
15. 3. 05	3 g hefenucleïns. Na (Böhringer)	400	0,082	0,021	do.
16. 3. 05	3 g hefenucleins. Na (Böhringer)				
					nach der 2. Injection ist das Thier sehr krank und verendet ca. 24 St. später.

Vergleicht man die in den Nucleïnsäuren eingeführten Purinkörpermengen mit den im Harne ausgeschiedenen Harnsäurewerthen, so findet man dieses Verhältniss auch in den vorliegenden Versuchen gewahrt. Wir möchten bei dieser Gelegenheit wiederholt betonen, dass, wenn man aus der im Urine ausgeschiedenen Harnsäure auf die Summe der (im Ka-

1) Im Filtrat der Harnsäure wurden die Basen, nach vorheriger Zerstörung der letzten Harnsäurereste durch Braunstein (nach Krüger und Schmid), mit der Silberfällung gefällt und der N-Gehalt der Basen-Silberverbindungen bestimmt. Der Einfachheit halber wurde der gefundene N-Werth auf Harnsäure berechnet, so dass die angegeben Purinbasenwerthe um ein Weniges zu hoch angegeben sind.

ninchenorganismus) gebildeten Harnsäure schliessen will, man unbedingt einen Verlust von gegen 80 pCt. in Rechnung ziehen muss, wenngleich dabei grössere individuelle Schwankungen wahrscheinlich sind. Dieser Verlust kommt durch die Zerstörung circulirender Harnsäure in den einzelnen Organen zu Stande.

Interessant ist die Ausscheidung relativ hoher Purinbasenmengen im Urin, wie sie vor allem bei dem hefenucleïnsauren Natrium zu beobachten ist. Dieselbe kommt zu einem grossen Theile zweifellos dadurch zu Stande, dass ein kleiner Theil der Hefenucleïnsäure infolge ihrer leichten Löslichkeit unverändert durch die Nieren ausgeschieden wird. (Vergl. unten.)

IV.

Um weiterhin eine Vorstellung von einer eventuellen Giftigkeit der verschiedenen Nucleïnsäuren zu bekommen, haben wir intravenöse Einspritzungen derselben Kaninchen beigebracht, und hierbei zeigte sich die bemerkenswerthe Thatsache, dass die verschiedenen Nucleïnsäuren keineswegs gleich giftig waren. Am wenigsten giftig für den Kaninchenorganismus erwies sich zweifellos die Hefenucleïnsäure Bayer. Wir haben einem Kaninchen mittlerer Grösse innerhalb von 2 Tagen 15 g hefenucleïnsaures Natron Bayer intravenös beigebracht ohne irgend welche schädlichen Wirkungen bei dem Thiere zu sehen. Auch die Einspritzung von verhältnissmässig grossen Dosen des β-thymonucleïnsauren Natriums — 6 g innerhalb von 24 Stunden — vermochte ein Kaninchen mittlerer Grösse nicht zu tödten: das Thier wurde nur etwas schwach, athmete schnell und oberflächlich. Im Gegensatze hierzu erwiesen sich das α-thymonucleïnsaure Natrium und das hefenucleïnsaure Natrium Böhringer als relativ sehr giftig. Ca. 2 g α-thymonucleïnsauren Natriums intravenös injicirt tödtete selbst starke Kaninchen fast regelmässig und ähnlichen, kaum grösseren Dosen von hefenucleïnsaurem Natrium Böhringer erlagen bei der gleichen Applicationsweise unsere Versuchsthiere.

Wir sehen aus diesen Versuchen, dass die Nucleïnsäuren, welche einen höheren Purinkörpergehalt aufweisen, weit giftiger sind als diejenigen mit niedrigem Gehalt an Purinkörpern. Hieraus darf natürlich nicht geschlossen werden, dass das relativ doch nur geringfügige Mehr an Purinbasen in den Nucleïnsäuren der Träger der Giftwirkung ist — im Gegentheile glauben wir ihm nur die untergeordnete Bedeutung eines Indicators für die Reinheit der Nucleïnsäure zuschreiben zu müssen, beziehungsweise dafür, ob das Nucleïnsäuremolekül durch irgendwelche mehr oder weniger eingreifende Behandlung in seiner Zusammensetzung und Giftigkeit verändert worden ist.

In einer früheren Arbeit (12) haben wir die Veränderungen beschrieben, welche das α-thymonucleïnsaure Natrium in Kaninchennieren hervorbringt: Die Nieren zeigen nämlich in dem Lumen der Harnkanälchen ähnliche, aber weit weniger zahlreiche krystallinische Ablagerungen, wie die in freiem Zustande intravenös einverleibten Purinkörper und namentlich finden sich Zeichen einer schweren hämorrhagischen

Nephritis mit merkwürdigen von uns als „Nucleïnsäurecylinder" bezeichneten Gebilden in den Harnkanälchen.

Bei den mit hefenucleïnsaurem Natron Böhringer intravenös gespritzten Kaninchen fanden sich nach der Härtung in Alkohl im Lumen der Harnkanälchen fein granulirte cylinderartige Ablagerungen, ohne schwerere entzündliche Veränderungen der Nieren. Offenbar war ein grösserer Theil der leicht löslichen Hefenucleïnsäure in die Harncanälchen ausgeschieden und dort durch die Alkoholhärtung niedergeschlagen worden. Krystallinische Producte waren weder in der Niere noch im Urine nachzuweisen. Bei den Injectionen mit den als weniger giftig erkannten Nucleïnsäuren — der Hefenucleïnsäure Bayer und der β-Thymonucleïnsäure — vermissten wir die beschriebenen Nierenveränderungen bei der gleichen Versuchsanordnung.

Dagegen liess sich bei den Versuchen mit Hefenucleïnsäure ein Uebergang derselben in den Urin leicht nachweisen, indem der Urin gebundene Purinbasen enthielt und die Tollen'sche Pentosenreaction sehr stark gab; zudem blieb bei dem langsamen Verdunsten eine gallertige Masse übrig, welche als Nucleïnsäure anzusprechen war.

Schliesslich möchten wir noch ganz kurz Versuche an weissen Mäusen erwähnen, die wir zur Vergleichung der Giftwirkung der verschiedenen Nucleïnsäuren angestellt haben; diese sind vielleicht insofern von Interesse, als sie das bei den Kaninchen gewonnene Ergebniss bestätigen:

Ernährt man weisse Mäuse mit einem pulverförmigen Gemisch von 2 Theilen Nucleïnsäure und 1 Theil Zucker, so sieht man die mit α-thymonucleïnsaurem- und hefenucleïnsaurem Na Böhringer ernährten Mäuse rascher zu Grunde gehen — durchschnittlich am 4. Tage — als die mit hefenucleïnsaurem Natrium Bayer ernährten Thiere, welche bis zu 10 Tagen bei diesem Futter leben bleiben können.

Auf die Mäuseversuche möchten wir jedoch deshalb kein grosses Gewicht legen, weil hier der Factor der Inanition, wie die täglich vorgenommen Wägungen zeigen, complicirend hinzutritt. Es kann aber aus den Mäuseversuchen jedenfalls mit Sicherheit gefolgert werden, dass der Nährwerth der reinen Nucleïnsäure, wenn überhaupt vorhanden, nur ein minimaler sein kann.

Literatur.

1. Jacob, Zeitschrift f. klin. Med. Bd. XXX. H. 5 u. 6.
2. Hahn, Archiv f. Hygiene. Bd. XXVIII. S. 312. Handb. d. path. Mikroorgan. von Kolle und Wassermann. Jena 1904.
3. Goldscheider und Jacob, Fortschr. d. Medicin. 1895. S. 357.
4. Niemann, Arch. f. Anat. u. Phys. 1899.
5. v. Mikulicz, Verhandlg. der deutschen Gesellsch. f. Chirurg. XXXIII. Congr. S. 26. Berlin 1904.

6. Miyake, Grenzgebiete der Chirurgie und inneren Medic. 1904. No. 13. S. 719.
7. A. Schmidt, Deutsche med. Wochenschr. 1904. No. 49. S. 1807.
8. L. Borchardt, Deutsche med. Wochenschr. 1904. S. 1806.
9. J. Bang, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1901. Bd. 32. S. 201.
10. Lafayette B. Mendel, American Journal of physiol. 1903. Bd. 8. p. 377.
11. Halliburton, Journ. of physiolog. 1894. Bd. 17. p. 135.
12. Schittenhelm und Bendix, Deutsche med. Wochenschr. 1904. No. 32.
13. Kutscher und Schenk, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905. Bd. 44. S. 309.
14. Gotho, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1900. Bd. XXX. S. 473.
15. Minkowski, Congressber. f. innere Medicin. 1900. S. 438.
16. Bendix und Schittenhelm, Zeitschr. für physiolog. Chemie. 1904. Bd. 42. S. 461.

XII.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der deutschen Universität in Prag.

Eine modificirte Marey'sche Schreibtrommel.

Von

Dr. J. Rihl.
Assistent des Institutes.

(Mit 4 Figuren im Text.)

Im Jahre 1885 construirte der Mechaniker des Institutes J. Waraus eine modificirte Marey'sche Schreibtrommel, die sich in Folge ihrer bedeutenden Empfindlichkeit als sehr brauchbar erwies. Sie kam daher bei einer ganzen Reihe von Untersuchungen, die aus dem Institute und der mit demselben verbundenen propädeutischen Klinik hervorgegangen sind, in Verwendung.[1])

Da eine ausführliche Beschreibung dieser Schreibtrommel bisher noch nicht erfolgt ist und es sich überdies gezeigt hat, dass die vorliegenden kurzen Bemerkungen[2]) über die Art der Construction unserer Trommel zu missverständlichen Auffassungen führen können, folge ich gern der Aufforderung von Herrn Prof. Hering, nachfolgende Mittheilung zu übernehmen.

Der hier zu beschreibende Schreibapparat unterscheidet sich von den üblichen Marey'schen Trommeln vor allem dadurch, dass seine Trommel eine senkrechte Stellung hat, während der Hebel sich auch in einer verticalen Ebene bewegt.

Die Kapsel derselben besitzt einen Durchmesser von 30 mm, eine Tiefe von 4 mm. Der zuführende Tubus (t), der einen seitlichen, durch einen Hahn verschliessbaren Ansatz (ta) trägt, mündet in der Mitte der Bodenfläche der Kapsel. Die Kapsel ist mit einer feinen Gummimembran (m), die unter dem Namen „Electra" käuflich ist, plan überspannt.

Die Schwankungen der vertical gestellten Membran werden auf einen um eine horizontale Achse beweglichen Hebel (h) übertragen.

1) So wurden z. B. sämmtliche Venenpulscurven in den in dieser Zeitschrift aus dem Institut und der Klinik publicirten Mittheilungen mit dieser Schreibtrommel aufgenommen.

2) Knoll, Beiträge zur Lehre von der Blutbewegung in den Venen. I. Mitth.: Ueber den Venenpuls. Pflüger's Archiv. Bd. 72. S. 326. — H. E. Hering, Ueber den Pulsus pseudo-alternans. Prager med. Wochenschr. 1902. No. 27.

Die Schreibvorrichtung besteht aus drei Theilen:

1. aus dem Hebel (h),
2. aus dem Zwischenstück (z),
3. aus dem Plättchen (p).

Hebel, Zwischenstück und Plättchen articuliren unter einander derart, dass das Zwischenstück einerseits mit dem Hebel, andererseits mit dem Plättchen durch je ein Charnirgelenk verbunden ist.

Fig. 1.

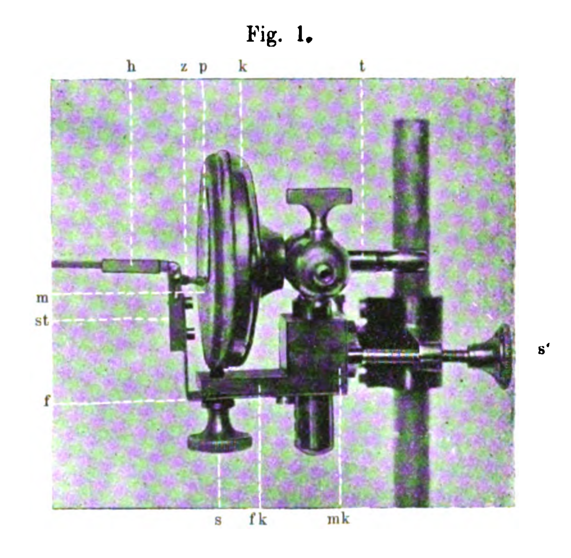
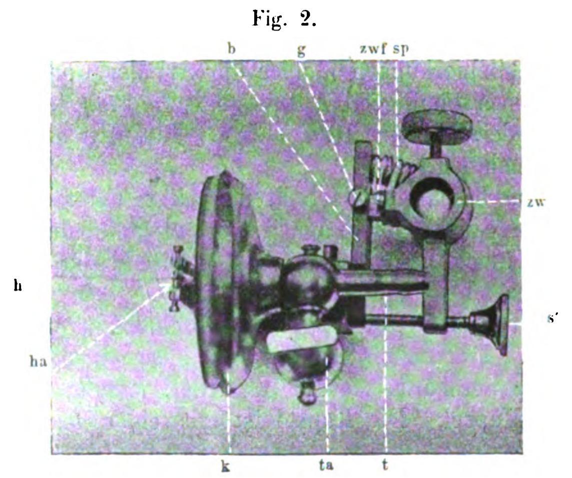


Fig. 2.



Der Hebel ist ein Winkelhebel, zusammengesetzt aus einem Metallstück (hm), einem Strohhalm (hs)[1]) und einer Metallhülse (hh). Das Metallstück hat zwei gegeneinander rechtwinkelig stehende Schenkel. Der eine trägt mittelst der erwähnten Metallhülse den Strohhalm, der an-

1) Es wird nur ein Spaltstück eines Strohhalmes verwendet, das an seinem freien Ende zugespitzt und gegen die Zeichenfläche gebogen ist.

dere besitzt an seinem freien Ende eine Bohrung zum Zwecke der Articulation mit dem Zwischenstück. An der Stelle, an der die beiden Schenkel an einander stossen, befindet sich eine durchbohrte Achse (ha).

Die Länge des Strohhalmes beträgt etwa 110 mm, der Abstand der Hebelachse von der Articulationsstelle mit dem Zwischenstück beträgt 2 mm. Die Hebelvergrösserung ist also etwa 55fach.

Das Zwischenstück (z) stellt ein Metallstäbchen dar. An dem einen Ende spaltet es sich gabelig, um mit seinen beiden Armen einen Stift

Fig. 3.

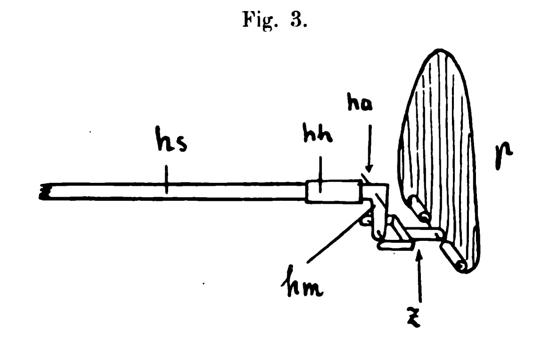
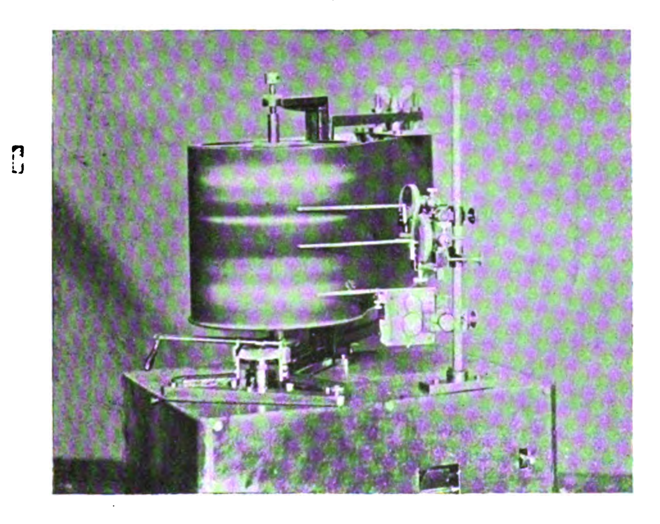


Fig. 4.



zu fassen, der mit der Bohrung des einen Hebelarmes articulirt; an dem anderen trägt es eine Bohrung behufs gelenkiger Verbindung mit dem Plättchen.

Das Plättchen (p) hat eine ovale Gestalt und trägt an seinem breiteren Pole einen Stift, der in der Bohrung des Zwischenstückes spielt.

Der Metallabschnitt des Hebels, das ganze Zwischenstück und Plättchen sind aus Neusilberblech gefertigt.

Die ganze Schreibvorrichtung ist an zwei Stellen fixirt; mit der durch-

bohrten Achse des Hebels (ha) in einem Stahlspitzenlager und mit der einen Fläche des Plättchens an der Membran der Trommel. Das Plättchen ist auf die kreisförmige Membran excentrisch aufgeklebt, so dass das die Gelenksverbindung tragende Ende des Plättchens näher dem Centrum, das entgegengesetzte an die Peripherie der Membran zu liegen kommt.

Das Gewicht der ganzen Schreibvorrichtung beträgt etwa 1,20 g. Die Massen sind in dem System so vertheilt, dass dasselbe bei einer bestimmten Lage des Hebels in Beziehung auf die Achse des Hebels möglichst ausbalancirt ist. Das Metallstück (st), welches das Spitzenlager trägt, auf dem die Achse des Hebels ruht, ist durch einen rechtwinklig gebogenen Stahlstreifen (f) mit einem Fortsatze (fk) des Metallkörpers, auf dem der ganze Tambour ruht, verbunden.

Durch eine Schraube (s) kann diese Feder, die in ihrer Gleichgewichtslage von dem erwähnten Fortsatze absteht, demselben genähert werden. Auf diese Weise wird das Achsenlager gehoben und der Membran genähert, wodurch man den Hebel unter verschieden grossem Winkel zur Verticalen einstellen kann.

Die Einstellung der Zeichenspitze zur berussten Trommel geschieht mittelst einer mikrometrischen Vorrichtung. An dem die Trommel tragenden Metallkörper befindet sich ein Tragbalken (b), der durch ein um eine verticale Achse drehbares Gelenk (g), mit einem von der Zwinge (zw) ausgehenden Fortsatze (zwf) articulirt. Durch das Vordrehen der Schraube (s′) lässt sich der bewegliche Metallkörper von dem am Stativ fixirten Theil abdrängen, bei Rückdrehen der Schraube (s′) folgt der Metallkörper in Folge des Zuges der Spirale (sp) der Schraube.

Der wesentliche Vortheil der Schreibtrommel scheint uns darin zu liegen, dass die Schreibvorrichtung nicht mit ihrem ganzen Gewichte auf der Membran lastet.[1]) Dadurch, dass die Schreibvorrichtung in Bezug auf die fixe Achse des Hebels möglichst ausbalancirt ist, wird die Schwerkraft nur mit einer geringen Componente die Schwankungen der Membran beeinflussen.

Dadurch, dass das Plättchen nicht im Centrum der Membran, sondern excentrisch aufgeklebt ist, soll vermieden werden, dass bei einer Drucksteigerung in der Trommel sich anfangs die Randtheile der Membran und erst später das die Uebertragung der Bewegung bewerkstelligende Plättchen erhebt.

In Hinsicht auf die Einstellungs- und Befestigungsvorrichtung wäre noch zu bemerken, dass alle Theile derselben sehr massiv sind und da-

---

1) Die Schreibtrommel ist berechnet für Kymographien, an denen die Papierschleife über einen senkrecht stehenden Cylinder läuft, wie dies an den meisten jetzt gebräuchlichen Kymographien der Fall ist. Steht ein Kymographion zur Verfügung, an dem die Papierschleife über einen horizontalen Cylinder läuft, so kann man den Einfluss der Schwere dadurch ausschalten, dass man eine gewöhnliche Marey'sche Trommel in verticale Stellung bringt.

durch Gewähr geboten wird, dass sich der Trommel nicht geringfügige Erschütterungen mittheilen.

In neuerer Zeit benützen wir auch Schreibtrommeln, die einen grösseren Kapseldurchmesser (60 mm) haben, die sonst aber der eben beschriebenen ganz gleichen. Dieselben sind weniger empfindlich und leisten bei Verzeichnung gröberer Bewegungen gute Dienste.

Erklärung der Figuren im Text.

Figur 1. Schreibtrommel von der Seite gesehen.
„ 2. Schreibtrommel von oben gesehen.
„ 3. Schematische Darstellung der Schreibvorrichtung.
„ 4. Schreibtrommeln am Stativ des klinischen Kymographions befestigt.

k Kapsel.
t Tubus.
ta Tubusansatz.
m Membran.
h Hebel.
hm Metalltheil des Hebels.
hh Hülse.
hs Strohhalm.
ha Hebelachse.
z Zwischenstück.
p Plättchen.
st Metallstück, das Spitzenlager tragend.
mk Metallkörper.
fk Fortsatz des Metallkörpers.
f Feder, s Schraube } der Vorrichtung zur Einstellung der Hebellage.
b Tragbalken, vom Metallkörper ausgehend.
g Gelenk zwischen diesem und dem Zwingenfortsatz.
zw Zwinge.
zwf Zwingenfortsatz.
s' Schraube.
sp Spirale.

XIII.

Ueber Glühlichtbäder mit regulirbarer Licht- und Wärmestrahlung.

Von

Dr. med. **Ernst Sommer**, Winterthur (Schweiz).

(Mit 9 Figuren im Text.)

Das elektrische Glühlichtbad hat als vorzügliche Neuerung auf therapeutischem Gebiet Eingang auch in eine grosse Zahl wissenschaftlich arbeitender Institute gefunden. Von der anfänglichen Ueberschätzung seiner Wirkungen ist man nach und nach abgekommen, aber trotzdem ist noch genug übrig geblieben, um den seriösen Gebrauch auf Grund stricter Indicationsstellung zu rechtfertigen und warm zu empfehlen.

Den zur Zeit in Gebrauch stehenden Lichtbädern haftet meines Erachtens ein wesentlicher Missstand an, der in ihrer Construction begründet ist. Die Glühlampen sind gewöhnlich in Längsreihen rings an den Wänden des Kastens angeordnet und in Gruppen an gemeinschaftliche Leitungen angeschlossen, welche durch Schalter bedient werden. Kommt nun der Patient in das Lichtbad hinein, so brennen im Anfang alle Lampen. Er empfängt also von allen Seiten her eine ziemlich homogene Bestrahlung. (Event. wird es ohne Patient vorgewärmt und es kann sich derselbe in das erwärmte Bad hineinsetzen.) Dabei steigt nun die Temperatur ziemlich rasch an, bis die Transspiration angeregt ist und steigt auch dann noch durch die ununterbrochen zugeführte elektrische Energie.

Dabei fällt einem nun das entschieden zu wenig Individualisirende der Methodik auf. Häufig genug wünschte man die Sitzung in einem Lichtbad länger auszudehnen, ohne dass die Temperatur desselben noch weiter ansteigen soll und es wäre zum Mindesten sehr wünschenswerth, die Temperatur des Glühlichtbades dem einzelnen Fall individualisirend anpassen zu können. Mittelst unserer heutigen Einrichtungen kann dieser Forderung nur insofern Rechnung getragen werden, dass die an gemeinsame Leitungen angeschlossenen Lampengruppen reihenweise ein- oder ausgeschaltet werden. In dem Moment aber, wo eine solche Serie von Lampen aus dem Stromkreis ausgeschaltet wird, empfindet der im Lichtbad sitzende Patient an einzelnen Stellen seines Körpers ein ausgeprägtes Kältegefühl: die

Emission der strahlenden Wärme verschwindet für die den ausgeschalteten Lampen entsprechenden Körpertheile. Drehende Bewegungen des auf einem Stuhl im Lichtbad sitzenden Patienten änderen daran nicht viel und die Homogenität der Strahlung ist dadurch selbstverständlich erheblich beeinträchtigt.

In jüngster Zeit kam mir eine sehr interessante Abhandlung zu Gesicht, in welcher in ausführlicher Darstellung die elektrischen Einrichtungen im Krankenhause zu Arolson[1]) geschildert werden. Dessauer beschreibt darin, wohl als erster, eine besondere Construction, die es gestattet, die Temperatur eines Glühlichtbades, und damit Hand in Hand, die Grösse der strahlenden Energie, Licht und Wärme, gleichmässig und fein abzustufen. Der Strom wird einfach, bevor er zum Lichtbad kommt, durch einen Regulirapparat geführt, in welchem er ganz langsam, stufenweise, abgeschwächt wird. Eine ähnliche Einrichtung besteht schon seit einigen Jahren in der hydrotherapeutischen Universitätsanstalt in Berlin, ohne dass dieselbe meines Wissens benutzt wird. Reiniger, Gebbert und Schall, ebenso Sanitas-Berlin fabriziren, laut mündlicher Mittheilung, einen ähnlichen Widerstand zu gleichem Zweck schon seit Jahren, ohne dass derselbe aber verlangt wird. Meines Wissens ist aber Dessauer der erste gewesen, der in voller Würdigung der einschlägigen physikalischen und technischen Fragen den Apparat in Verwendung brachte und ihn beschrieb.

Die Wirkung ist folgende. Angenommen, die Kurbel des Regulirapparates steht beim Einschalten des Stromes auf schwach, so werden die sämmtlichen Glühlampen des Lichtkastens in vollkommen homogener Weise bloss bis zur Schwarzgluth oder leichten Rothgluth erhitzt. Die Wirkung ist alsdann nahezu diejenige eines reinen Schwitzbades ohne Lichtstrahlung. Von diesem Grad aus lässt sich durch entsprechende Regulirung jede gewünschte Zwischenstufe bis zur hellsten Weissgluth in den feinsten Variationen erreichen und damit selbstverständlich die Temperatur bei noch so langer Bestrahlung auf jedem gewünschten Niveau constant erhalten. Die Anwendung dieser Methode ist auch indicirt z. B. bei gegen Erkältung empfindlichen Patienten, die den schroffen Uebergang von der höchsten Temperatur des Lichtbades zur tiefsten resp. der ihrer Umgebung nicht gut vertragen können. Ist die Transspiration erreicht, so hat es der Arzt in der Hand, durch Regulirung beliebig lange nachschwitzen zu lassen, ohne dass der Patient irgend Schaden nehmen könnte. Die Glühlampen leiden bei dieser Art der Verwendung nicht im Mindesten, ihre Lebensdauer ist eher erhöht.

Die Anwendung eines Lichtbadrheostaten schien mir aus mehrfachen Gründen eine wichtige Ergänzung der technischen Einrichtung eines Glühlichtbades und ich beschloss deshalb, über seine Anwendung und seine Wirkungen eine Anzahl orientirender Experimente anzustellen.

Herr Docent Dr. Frankenhäuser-Berlin, dem ich auch auf diesem Wege meinen verbindlichsten Dank ausspreche, hatte die Freundlichkeit,

1) Friedrich Dessauer, Ein Beitrag zur Einführung physikalischer Methoden in Krankenhäuser. Berlin, Verlag von Dr. Decker. 1904.



die vortrefflichen Einrichtungen seiner Privatanstalt mir zur Vornahme der nöthigen Versuche zur Verfügung zu stellen. Es handelte sich nur um die Entscheidung rein theoretischer Fragen technischer Natur; die physiologischen Wirkungen der Wärme und Wärmestrahlung sind von anderer Seite, besonders auch durch Frankenhäuser's[1]) zahlreiche vortrefflichen Arbeiten eingehend gewürdigt worden.

Zu den Versuchen diente ein Glühlichtbad der Firma Reiniger, Gebbert und Schall in Berlin, sechseckig, aus Holz gefertigt, inwendig emaillirt, mit 47 Glühlampen à 16 Normalkerzen bei 220 Volt Spannung (Gleichstrom) in 8 Reihen angeordnet. Behufs Anwärmung sind 5 Fusslampen à 16 Normal-Kerzen unter einem Glasstabrost angebracht.

Das Glühlichtbad wird nun, zur Vornahme der Versuche, ohne Patient benutzt und das Kopfloch des Deckels mit dickem Packpapier möglichst hermetisch geschlossen.

Zur Prüfung dienten drei vollkommen identische, genaue Thermometer. Das eine, ein gewöhnliches Thermometer, wie die anderen auf seinen exacten Gang geprüft und in Celsiusgrade getheilt, bestimmt die Lufttemperatur des Kasteninneren. Ein zweites Thermometer war ein sog. Strahlungsthermometer, dessen Quecksilbergefäss in der üblichen Weise geschwärzt war, weil ein blankes Quecksilbergefäss ohne Schwärzung die Strahlungswärme fast vollständig reflectirt. Als Schwärzmasse wurde nach Frankenhäuser's Vorschlag chinesische Tusche benutzt, welche mit Wasser angerieben, einen ziemlich dickflüssigen Brei abgiebt. Derselbe wird auf den Quecksilberbehälter des Thermometers in gleichmässiger Schicht aufgetragen und giebt eine genügend resistente Hülle um dasselbe ab. Versuche ergaben, dass beide Arten der Strahlungsthermometer, ob mit Russ oder Tusche geschwärzt, identische Resultate zeigen; der Tuscheanstrich wird aber deswegen vorgezogen, weil er sich länger hält und bei Berührung nicht abfärbt. Das dritte Thermometer war ein sog. Psychrothermometer, ein Messinstrument analog dem Thermometer 1, dessen Quecksilberbehälter mit durch destillirtes Wasser angefeuchteter Mousseline umhüllt ist. Zu Beginn des Versuches wird die Gaze frisch befeuchtet; während des Versuches darf, um am Resultat desselben nichts zu ändern, der Feuchtigkeitsgrad nicht künstlich verändert werden. Alle Temperaturangaben beziehen sich auf Celsiusgrade.

Die drei Thermometer werden nun so angebracht, dass sie bis zu einem bestimmten Theil ihrer Länge in den Luftraum des Glühlichtbades eintauchen durch im Deckel desselben angebrachte Löcher. Die Messinstrumente sind fernerhin so angeordnet, dass sie von je zwei Lampenreihen gleich weit entfernt sind und zwar je 15 cm von der nächsten Lampe. Dieser Abstand stimmt ungefähr mit der Entfernung der Körpertheile des im Lichtbad sitzenden Patienten von benachbarten Glühlampen.

Die Hauptergebnisse der angestellten Versuche sind, anstatt ta-

1) Frankenhäuser, Die Wärmestrahlung, ihre Gesetze und ihre Wirkungen. Leipzig 1904. Johann Ambrosius Barth u. A.

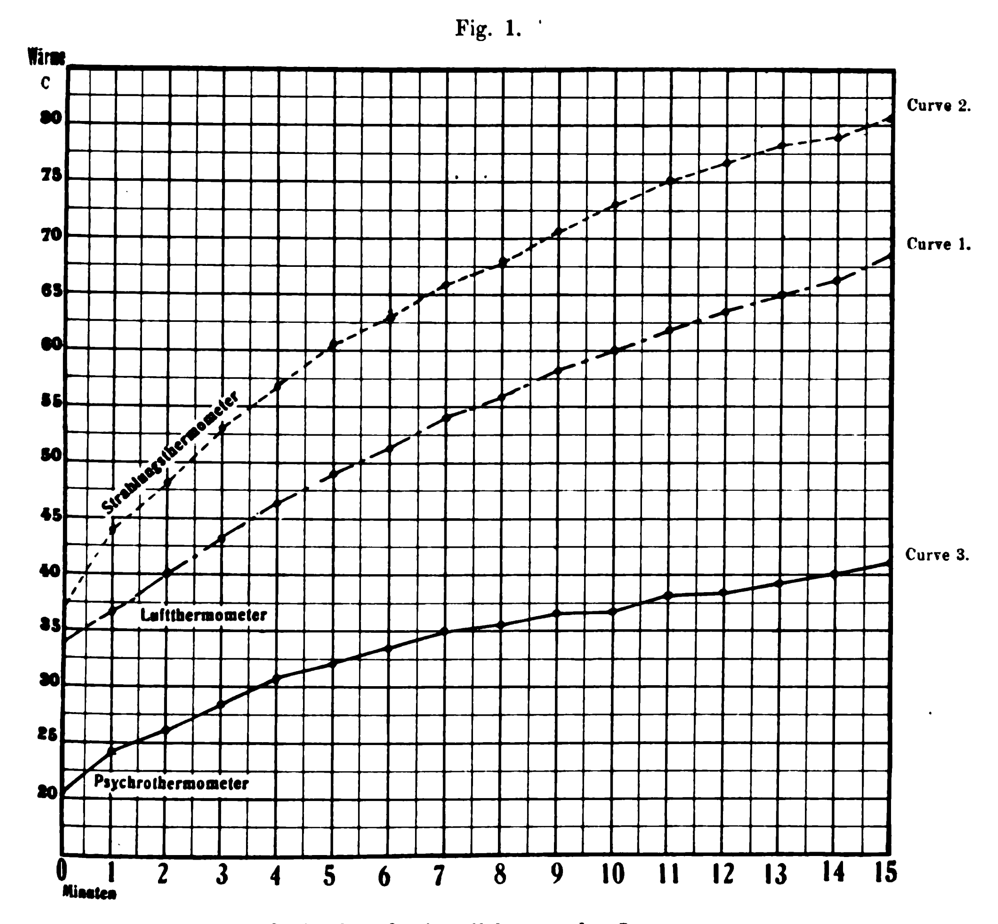


bellarische Uebersichten anzuführen, in Kurvenform wiedergegeben, wobei für jede Kurvenart eine besondere Bezeichnung durchgeführt wurde:

Strahlungsthermometer — — — — — —
Luftthermometer —·—·—·—·
Psychrothermometer ————————

Der Lichtbadkasten wird vor dem ersten Versuche 10 Minuten vorgewärmt und giebt nun successive folgende Temperaturen (Fig. 1).

Fig. 1.

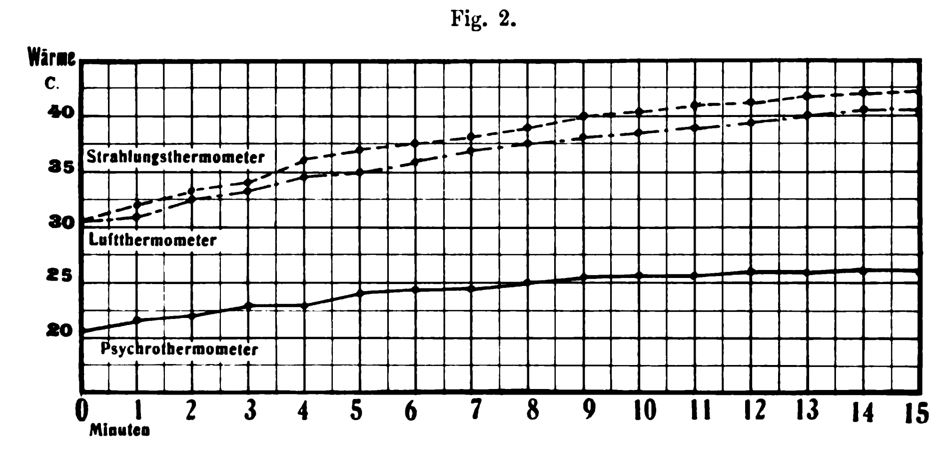


Glühlichtbad mit voll brennenden Lampen.

Zu Beginn des eigentlichen Versuches, nach Verfluss der 10 Minuten dauernden Vorwärmeperiode, werden sämmtliche Lampen eingeschaltet, von Minute zu Minute die Temperaturen der drei Thermometer genau abgelesen und sofort protokollirt. Die Ausgangstemperatur des ersten Versuches betrug für das Luftthermometer (L) 34°, für das Strahlungsthermometer (S) 37° und für das Psychrothermometer (P) 20,5°. Successive steigen nun die Quecksilberfäden in allen drei Thermometern; nach einer Minute schon zeigt L 36,5°, S 44°, P 24°. Jede Zeiteinheit

bringt eine z. Th. recht erhebliche Steigerung, die sich an Hand der einzelnen Kurven bequem verfolgen lässt. In Figur 1 zeigt also die Kurve 1 die Lufttemperatur an, Kurve 2 Lufttemperatur plus Strahlung und Kurve 3 die gesammte Wärmewirkung minus denjenigen Wärmeantheil, welcher bei der Verdunstung gebunden wird. 1 minus 3 stellt denjenigen Werth dar, den der Physiker unter der Bezeichnung psychrometrische Differenz versteht; es ist dieser Werth ein gutes Maass für die Verdunstungsenergie. Aus diesem Versuch 1 geht hervor, dass die voll brennenden Lampen eines elektrischen Glühlichtbades einen intensiven Heizeffect auf die Luft des Kastens ausüben; zum starken Anstieg der Lufttemperatur kommt als wesentlicher Factor die Strahlung und eine starke Verdunstung tritt ein mit erheblicher psychrometrischer Differenz.

Fig. 2.



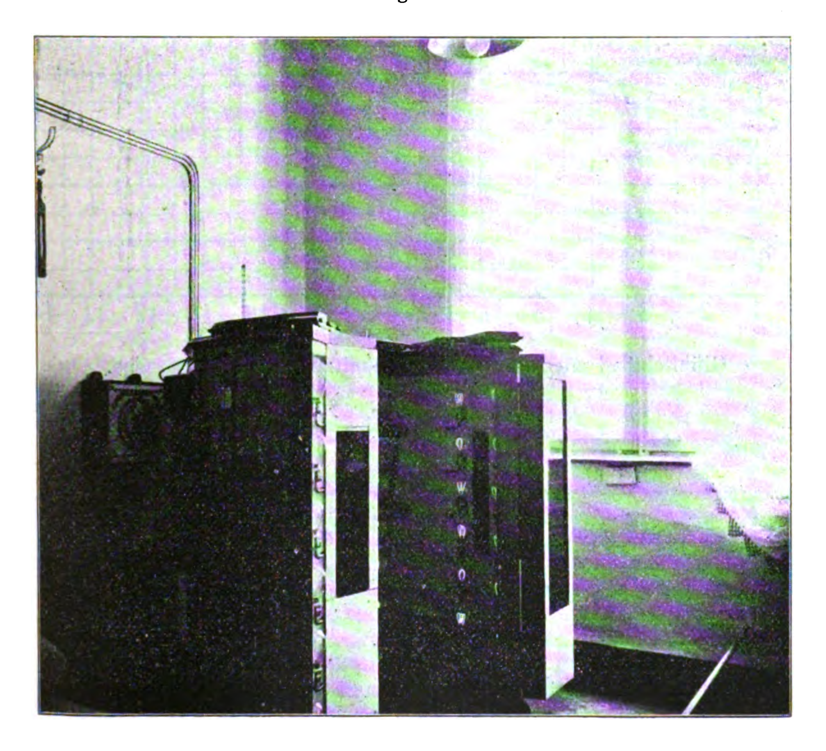
Glühlichtbad nach Einschaltung des Gesammtwiderstandes.

Figur 2 stellt einen weiteren Versuch dar, bei welchem der ganze Widerstand in den Stromkreis eingeschaltet wurde. Dieser von der Firma Reiniger, Gebbert & Schall in Berlin in dankenswerther Weise zu Versuchszwecken gelieferte Lichtbadrheostat besteht aus einem Rahmen, der in seinem umschlossenen Theil die Widerstandskörper birgt. Dieselben bestehen entweder aus spiralig gewickelten Rheotandrähten (Rheotan ist eine Eisen-Nickelcomposition) von hohem specifischem Widerstand, die federartig gespannt aufgehängt werden, oder aus in Email eingebetteten Rheotandrähten. Unser Widerstand, der tadellos functionirte, war in letzterwähnter Ausführung gehalten. Eine Abbildung desselben zu erhalten war im Moment nicht möglich, ich füge zum besseren Verständniss eine aus Dessauers Abhandlung (l. c.) mit dessen freundlicher Erlaubnis entnommene Darstellung hier ein (Fig. 3).

Der Gesammtwiderstand unseres Rheostaten betrug 19 Ohm. Die Vertheilung des Widerstandes auf seine zehn einzelnen Contactknöpfe ist laut brieflicher Mittheilung der liefernden Firma wie folgt vorgenommen:

1.	Contactknopf	0	Ω
2.	"	7,0	"
3.	"	3,0	"
4.	"	2,5	"
5.	"	2,0	"
6.	"	1,5	"
7.	"	0,8	"
8.	"	0,8	"
9.	"	0,7	"
10.	"	0,7	"
Gesammtwiderstand		19,0	Ω

Fig. 3.

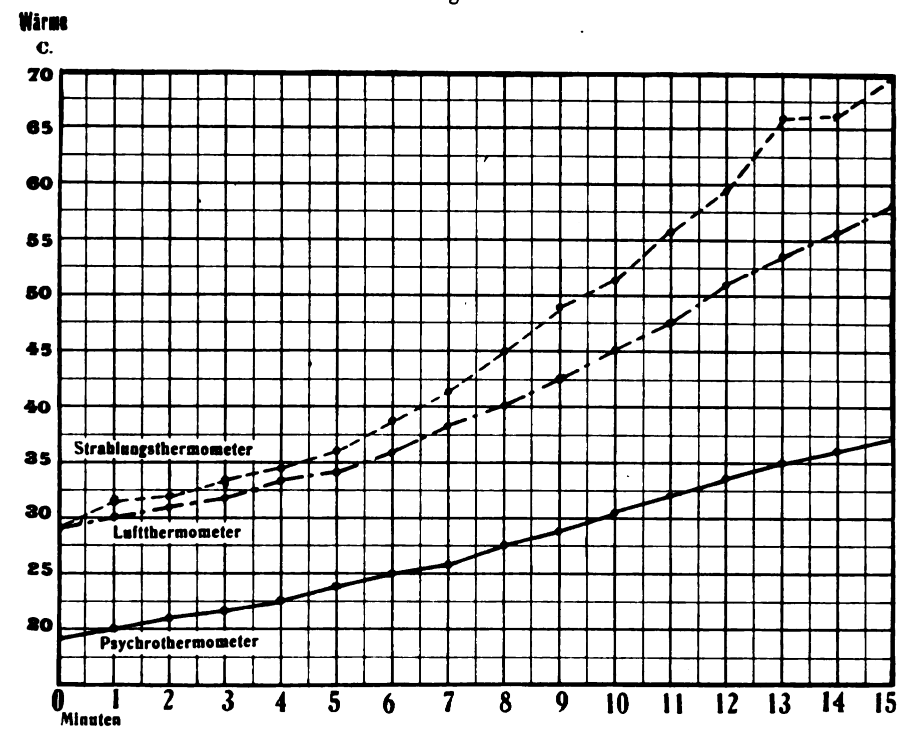


Den Gesammtstromverbrauch des Lichtbades kann man damit von 12 Ampères (48 Lampen à 16 Normalkerzen à 0,25 Ampère) bis zu 6 Ampères hinunterdrücken, in welch letzterem Fall die Lampen nur mit der halben Spannung, d. i. mit 110 Volt, brennen.

Die Figur 2 stellt die Wirkung nach Einschaltung des Gesammtwiderstandes dar. Alle Zahlen fallen natürlich erheblich reducirter aus, ganz besonders tritt die Strahlung hinter der Lufttemperatur fast vollständig zurück. In diesem Zustand, wo die Lampen nur mit Schwarzgluth brennen, verdient das Glühlichtbad seinen Namen eigentlich nicht mehr, es ähnelt schon mehr einem Heissluftbad.

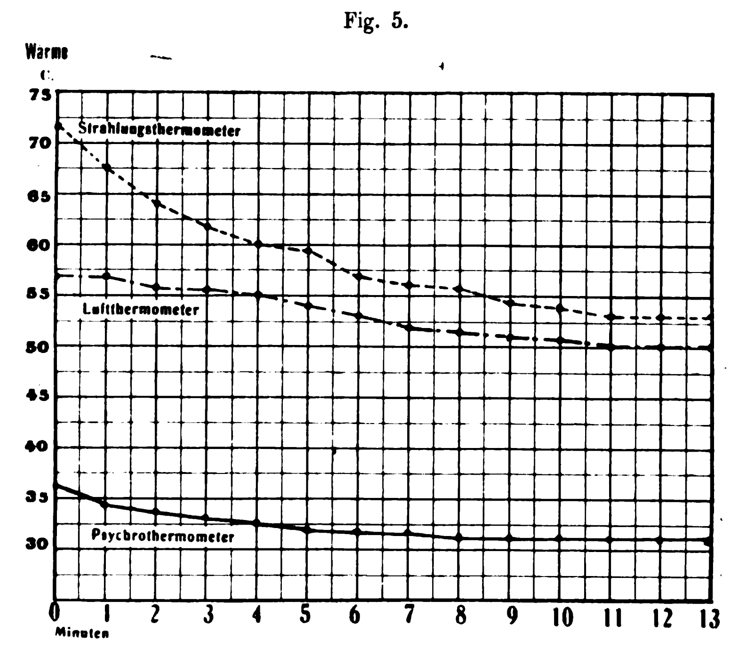
Theoretisch könnte aus Kurve 1 und 2 die Kurve 4 leicht con-

Fig. 4.



Glühlichtbad mit successiver Einschaltung des Widerstandes.

Fig. 5.

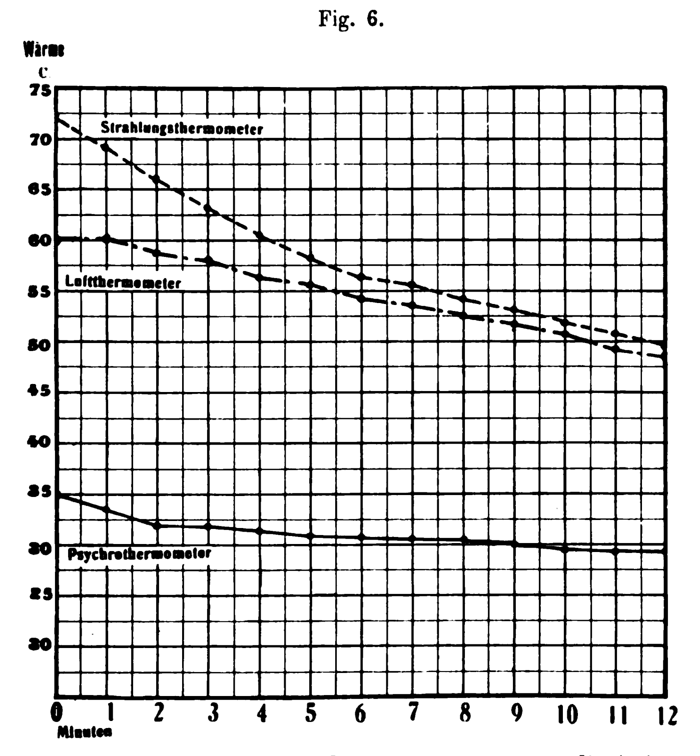


Erkalten eines Glühlichtbades von dem Augenblick an, wo die Anfangs voll brennenden Lampen auf Dunkelrothgluth gestellt wurden.

struirt werden. Der Versuch ergiebt folgende Verhältnisse. Die ersten 3 Minuten brennen die sämmtlichen Lampen ohne den künstlichen Widerstand; von der 4. Minute an wird je pro Minute ein Contactknopf eingeschaltet, so dass also in der 4. Minute der Stromkreis durch den 2. Contact mit 7 Ohm Widerstand gehen muss, in der 5. durch den dritten mit $3 + 7 = 10\ \Omega$ Widerstand usw.

Bei Figur 5 und 6 wird das Lichtbad erst mit vollen 48 Lampen angeheizt, bis die drei Thermometer die Ausgangsstellung erreicht haben; bei 5 werden sodann alle Lampen auf Dunkel-Rothgluth

Fig. 6.

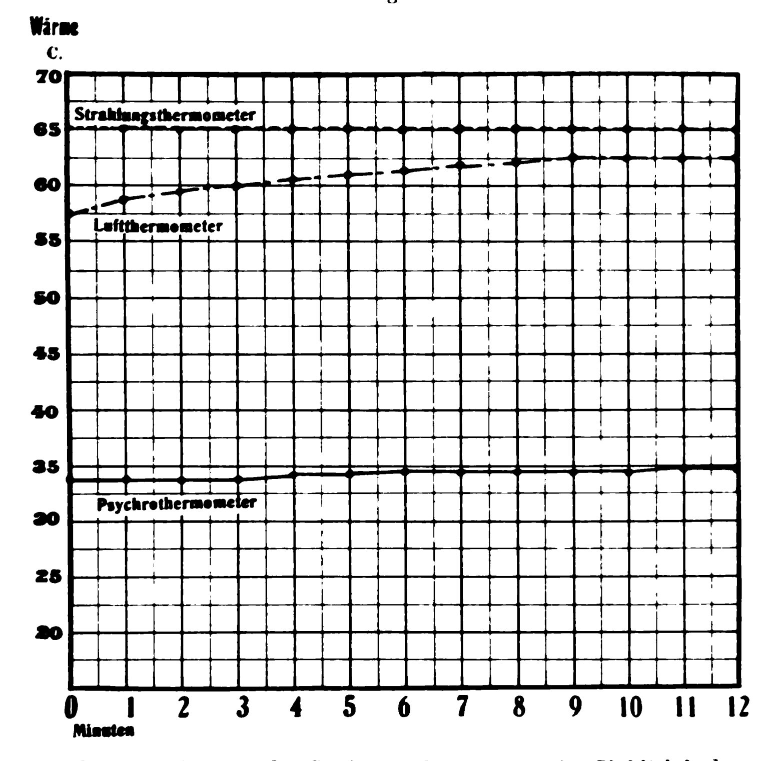


Erkalten eines Glühlichtbades von dem Augenblick an, wo die Anfangs voll brennenden Lampen sämmtlich gelöscht wurden.

mit Hülfe des Regulierschalters eingestellt, bei Versuchsanordnung 6 sodann alle ausgedreht. Eine genaue Beschreibung der Folgen dieser Manipulationen erscheint überflüssig, die Abbildungen 5 und 6 geben die Verhältnisse charakteristisch genug. In beiden Fällen sinken die Kurven rasch und gleichmässig ab, bei Fig. 6 nähern sich Temperatur- und Strahlungskurve viel schroffer, die Psychrometerkurve verhält sich analog.

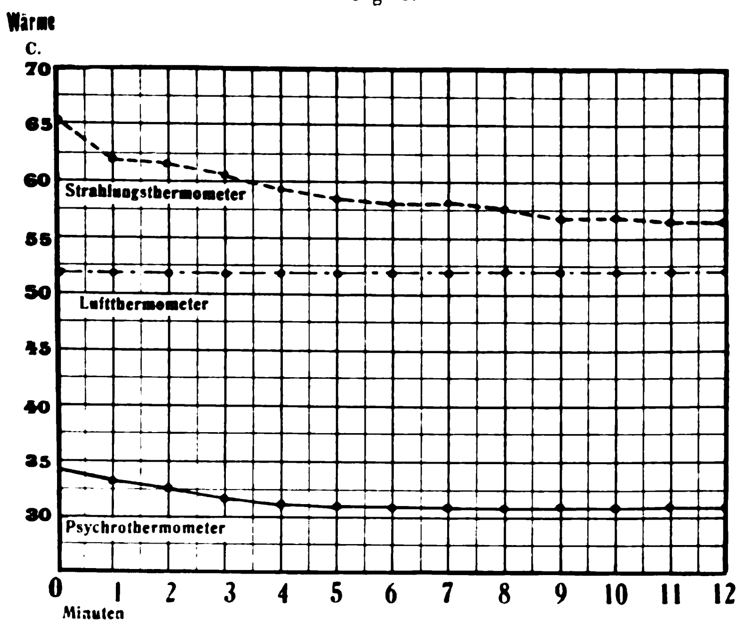
Die Figuren 7 und 8 zeigen die Möglichkeit, vermittelst des Lichtbadrheostaten die Temperatur eines Glühlichtbades streng auf einer beliebigen Höhe zu erhalten durch vorsichtige Regulirung der Widerstände. Praktisch würde ein Glühlichtbad von bestimmter Temperatur so applicirt, dass die durch ein Thermometer zu bestimmende Kastentemperatur bis zu der gewünschten Höhe ansteigen gelassen wird;

Fig. 7.



Constanterhaltung des Strahlungsthermometers im Glühlichtbad.

Fig. 8.

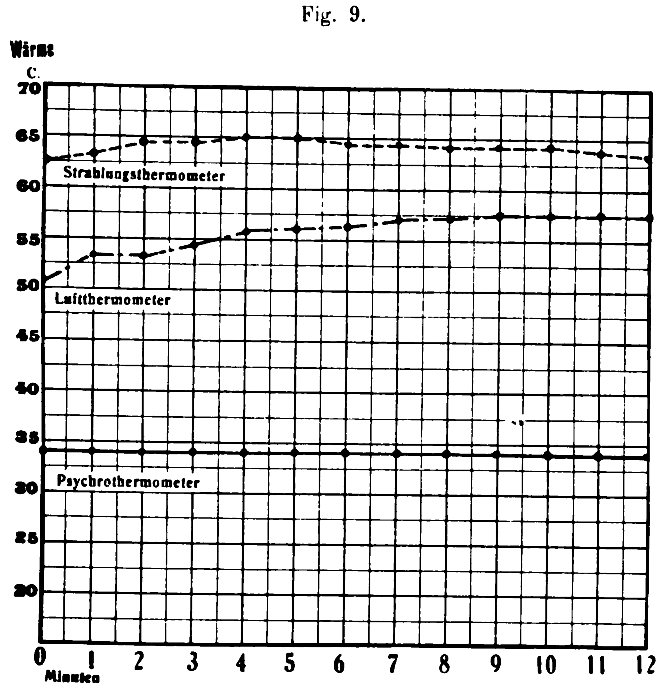


Constanterhaltung der Lufttemperatur im Glühlichtbad.

hernach würden die Widerstände unter steter genauer Beobachtung so regulirt, dass seine Säule bei dem gewünschten Grad constant bleibt. Figur 7 zeigt die Constanterhaltung des Strahlungs-Thermometers. Figur 8 die Constanterhaltung der Lufttemperatur.

Die Constanterhaltung gelingt in beiden Fällen, bei Luft- und Strahlungstemperatur, leicht und vollkommen und zeigt beide Male die zu erwartende Erscheinung, dass nämlich die beiden Kurven jedes Mal einander sich nähern: bei Constanterhaltung der Strahlungstemperatur steigt die Lufttemperatur langsam an; bei Constanterhaltung des Luftthermometers sinkt das Strahlungsthermometer. In beiden

Fig. 9.



Constanterhaltung der Verdunstungswärme im Glühlichtbad.

Fällen also dasselbe Resultat: die Strahlung tritt gegenüber der Lufttemperatur zurück.

Ist die Temperatur des Verdunstungsthermometers constant, so ergeben sich aus Figur 9 die entsprechenden Werthe für den Verlauf der Kurve für die Lufttemperatur und Strahlungswärme.

Aus den angestellten Versuchen lassen sich für die Praxis zwei Vortheile ableiten: Feinste Regulirung eines Glühlichtbades auf jeden therapeutischen Temperaturgrad und sodann die Möglichkeit, ein Glühlichtbad in beliebiger Weise nahezu in ein Heissluftbad umzuwandeln. Mit den Vortheilen scheinen aber auch einige Nachtheile verbunden. Der Regulator erwärmt sich ziemlich rasch und intensiv; seine Anwendung ist nicht ökonomisch, weil in jeder Stellung der Contactknöpfe dasselbe Quantum elektrischer Energie verbraucht wird.

Aber diese Mängel sind nur scheinbar oder fallen nicht sehr ins Gewicht. Wenn der Lichtbadrheostat gut, z. B. nach Verbandsvorschriften, construirt ist, namentlich die Drahtwindungen bei Verwendung von nur prima Material in jeder Hinsicht ausreichend dimensionirt sind, so ist die Erhitzung keine allzu erhebliche und kann nicht irgendwie deletär wirken. Folgen schlechter Construction sind übermässig grosse Erhitzung, raschere Abnutzung und dadurch unter Umständen herbeigeführtes Versagen des Rheostats. Der Mehrverbrauch von Stromenergie ist pro einzelnes Bad nicht bedeutend, die Elektricitätspreise — die Energie wird für Lichtbilder zum Kraftpreis abgegeben — bewegen sich zumeist in mässigen Grenzen, die Ausgabe, auf ein Bad berechnet, ist gering und kommt gegenüber dem grossen Vortheil der feinen Regulirungs- und Anpassungsfähigkeit nicht in Betracht.

Aber noch ein anderes Moment kann aus den geschilderten Versuchen hergeleitet werden, die Forderung[1]) nämlich, bei jedem Lichtbad ausser dem gewöhnlichen, die Lufttemperatur markirenden Thermometer noch ein geschwärztes Strahlungsthermometer anzuwenden, um nicht über den Werth der Wärmeapplicationen zu falschen Schlüssen zu gelangen. Brauchbarkeit der benutzten Instrumente vorausgesetzt, wird jeder Farbenunterschied im Lampenfaden zwischen Dunkelroth- bezw. Schwarzgluth und Weissgluth ausgezeichnet angezeigt. Die Thermometer, wie sie gewöhnlich zu solchen Messungen angewendet werden, entsprechen allerdings nicht völlig den Anforderungen theoretisch-physikalischer Untersuchungen; für die Anforderungen der Praxis sind sie aber völlig ausreichend und die Kurven zeigen genau, wie die Thermometer auf die einzelnen Eingriffe reagiren. Sie besitzen allerdings eine gewisse Trägheit, geben aber doch deutlich genug den Einfluss der Lufttemperatur, der Strahlung und Verdunstung an und haben vor den kostspieligen und wenig widerstandsfähigen Präcisionsinstrumenten für theoretisch-physikalische Explorationen den Vorzug, dass eben ihre Verwendung in der allgemeinen Praxis ermöglicht wird.

Durch Verbindung eines Glühlichtbades mit einem in den Stromkreis eingeschalteten Rheostaten von geschilderter Construction gewinnt dasselbe ausserordentlich an Anpassungsfähigkeit sowohl dadurch, dass die Temperatur genau regulirt und dem Einzelfall in strengster Individualisirung jedenfalls viel besser angepasst werden kann als durch die sprungweise Veränderung bei Ausschaltung einzelner Lampenreihen, als auch in dem Sinn, dass man nach Wunsch die heisse Luft gegenüber der Strahlung stärker hervortreten lassen kann.

---

1) Frankenhäuser, Ueber die strahlende Wärme und ihre Wirkung auf den menschlichen Körper. Zeitschrift f. diätetische u. physikalische Therapie. 1903/04. Bd. VII. Heft 7.

XIV.

Bemerkungen zu Rudolf Fischl's Experimentelle Beiträge zur Frage der Bedeutung der Thymusexstirpation bei jungen Thieren.

Von

Dr. **Karl Basch** in Prag.

Im letzten Hefte der Zeitschrift für Pathologie und Therapie berichtet Rudolf Fischl über eine Reihe von Versuchen, auf Grund welcher er sich für berechtigt hält, die von mir dargelegte Beziehung der Thymusdrüse zur Ossification abzulehnen resp. zu bestreiten, trotzdem er selbst die Unvollständigkeit seiner Untersuchung hervorhebt. Auf den Zusammenhang von Thymus und Ossification habe ich in einem Vortrage „Ueber Ausschaltung der Thymusdrüse" auf der Naturforscherversammlung in Karlsbad aufmerksam gemacht und denselben durch Vorführung einschlägiger Präparate belegt.

Ueber meinen Vortrag existirt ein obligatorischer Eigenbericht in den Protokollen der Section für Kinderheilkunde, der selbstverständlich nur den knappsten Auszug aus meinem Vortrage enthält und eine vorläufige Mittheilung in der Wiener klinischen Wochenschrift 1903, No. 31, welche den Vermerk: „Nach einem auf der Naturforscherversammlung in Karlsbad (September 1902) gehaltenen Vorträge" trägt. Aus derselben ist ersichtlich, dass ich mich bereits viele Jahre im hiesigen physiologischen Institute mit der Thymusfrage beschäftige und diese Studien fortführe. Durch äussere Umstände haben meine Versuche und Veröffentlichungen eine längerdauernde Unterbrechung erfahren.

Die Versuche Rudolf Fischl's wurden begonnen mehrere Monate nachdem ich meinen Vortrag „Ueber Ausschaltung der Thymusdrüse" gehalten habe und haben bisher dreimal ihren Namen resp. ihre Ueberschrift gewechselt. Im März 1903 wurde Rudolf Fischl und F. Lucksch Seitens der Gesellschaft zur Förderung deutscher Wissenschaft, Kunst und Literatur in Böhmen ein Unterstützungsbeitrag bewilligt für ihre „Untersuchungen über die Function der Thymus- und der Nebennieren", im November 1904 hat Rudolf Fischl im Verein deutscher Aerzte in Prag einen Vortrag gehalten: „Ueber experimentelle Thymusausschaltung", im März 1905 erschien die Mittheilung Rudolf Fischl's: „Experimentelle Beiträge zur Frage der Bedeutung der Thymusexstirpation bei jungen Thieren" in dieser Zeitschrift. Ueber die Art und Weise der durchgeführten Experimente giebt die derzeitige Mittheilung einigermassen Aufschluss.

Rudolf Fischl hat seine Versuche zunächst bei Ziegen angestellt und leitete ihn bei der Auswahl dieses Versuchsthieres vorwiegend der Gesichtspunkt, dass nach Angabe des Handbuchs der vergleichenden Anatomie der Hausthiere von Ellenberger und Baum die Ziege blos eine am Halse gelegene Thymus besitzen sollte, von welcher Fischl voraussetzte, dass sich deren Exstirpation besonders leicht werde effectuiren lassen. Nach dem auf S. 472 und 503 dieses Handbuches Gesagten liegt

aber keine Berechtigung zu einer derartigen Annahme vor und kann dieselbe nur auf einer missverständlichen Auslegung der die Wiederkäuer betreffenden Notiz beruhen. Thatsächlich musste auch Rudolf Fischl nach einigen Versuchen erfahren, dass die Ziege ausser der Halsthymus auch eine Brustthymus besitzt, die schwieriger zu exstirpiren ist als die erstere.

Hätte Rudolf Fischl die elementarste Regel des Experimentirens nicht ausser Acht gelassen und vor Inangriffnahme seiner Versuche zunächst eine Ziege secirt, sich über die Topographie der Thymus bei diesem Thiere orientirt und hiernach die Technik der Thymusexstirpation eingerichtet, dann hätte er sich auf diese Weise ebenfalls vor dieser Täuschung bewahren können.

Nach dieser Erfahrung musste sich Fischl entschliessen, bei den erstoperirten Ziegen sowie bei den weiteren Versuchsthieren auch die Brustthymus zu entfernen oder richtiger gesagt, er liess die Exstirpation derselben von fremder Hand ausführen, indem, wie er sich ausdrückt, sein geringes chirurgisches Geschick durch die hochentwickelte Technik des Vorstandes und der Assistenten am hiesigen Veterinärinstitute in ausgezeichneter Weise ergänzt, und so die glatte Durchführung der oft schwierigen Eingriffe ermöglicht wurde. Acht junge Ziegen überstanden die Exstirpation der Thymus, boten aber keine pathologischen Erscheinungen dar und bei einer thymectomirten Ziege wurde auch eine Fractur am Metatarsus gesetzt, welche in ihrem Heilungsverlaufe keine Abweichung von dem einer Controllziege darbot.

Den Beweis dafür, dass die Exstirpation der Thymus in diesen Versuchen tadellos, d. h. wohl vollkommen gelang, sieht Fischl in dem Umstande, dass bei zwei Ziegen gelegentlich einer sechs Monate nach der Exstirpation vorgenommenen Section kein Thymusrest wahrgenommen wurde. Erwägt man die Thatsache, dass die Thymus ein hinfälliges Organ ist, welches normaler Weise nach kurzem Wachsthum in der ersten Lebenszeit in stete Rückbildung übergeht, dessen Reste ausserdem leicht resorbirt werden, so entbehrt der angezogene Beweis wohl jeder Begründung.

Ob die thymectomirten 8 Ziegen summarisch einer Controllziege gegenübergestellt wurden, wie viel Controllthiere es gab und ob wenigstens die angeführte Controllziege mit dem ecthymirten und fracturirten Thiere aus gleichem Wurfe stammte, über diese wichtigen Cautelen der Versuche sucht man vergebens Aufschluss.

Hingegen registrirt Fischl in seiner Mittheilung, dass er bei einer Ziege den Versuch gemacht hat, einen dritten Thymuslappen in die Bauchhöhle einzupflanzen, ohne dass hierdurch das Befinden des Thieres beeinträchtigt worden wäre. Das Schicksal der eingepflanzten Thymus wurde nicht verfolgt. — Der Vorschlag, mittelst Zugabe von Thymusgewebe bei Thieren Hyperthymisirung zu erzeugen und die Beziehungen derselben zum Riesenwuchs zu studiren, wurde anlässlich der Discussion zu meinem Vortrage von Moro in Wien gemacht, was aus dem Protokolle der pädiatrischen Section zu ersehen ist. Man findet aber diese Anregung bei Fischl literarisch nicht verzeichnet, während sonst in der Mittheilung Fischl's auf die Literatur das grösste Gewicht gelegt und den Literaturangaben der grösste Theil derselben gewidmet wurde.

Dass Versuche über Thymusausschaltung bei der Ziege nur wenig Aussicht auf positive Ergebnisse liefern dürften, hätte ich nach meinen Erfahrungen bei anderen Herbivoren mit Wahrscheinlichkeit vorhersagen können; ich bezeichnete in meiner vorläufigen Mittheilung das Kaninchen als wenig geeignetes Versuchsthier zum Behufe des Studiums der Thymusausschaltung und kann dies zu Folge meiner Erfahrungen auch auf das Meerschweinchen ausdehnen. Hätte Rudolf Fischl diesen Hinweis richtig gewürdigt, dann hätte er vielleicht seine zahlreichsten Versuche an der Ziege und am Kaninchen ersparen können, die zwar eine leichter durchführbare Exstirpation der Thymus darbieten, aber weniger geeignete Versuchsobjecte abgeben als der Hund.

Die Lage der Thymus beim jungen Hunde ist, wie Rudolf Fischl auf S. 17 sagt, „recht unbequem“, doch kann dieser Standpunkt für die Auswahl und Verwendung von Versuchsthieren nicht ausschlaggebend sein.

Die Versuche Fischl's an jungen Hunden, die ebenfalls ein negatives Ergebniss lieferten, zeigen förmlich eine ganze Reihe von Verschiedenheiten gegenüber meinen eigenen Versuchen. Trotzdem Rudolf Fischl das gleiche Bestreben hatte, wie ich, die Bedeutung der Thymus beim jungen Thiere durch Ausschaltung dieses Organes zu studiren und seine vorliegende Mittheilung lehrt, dass er gar nichts Neues unternommen, sondern lediglich versucht hat, die von mir erhobenen Befunde nachzuprüfen, hat Fischl seine Versuche unter wesentlich anderen Bedingungen ausgeführt, als ich es gethan habe.

Während ich nach meinen Erfahrungen den Hund als das geeigneteste Versuchsthier empfahl, das auf die Entfernung der Thymus am empfindlichsten zu reagiren scheint, hat Fischl gerade an diesem Thiere die spärlichsten Versuche unternommen. Während ich zu meinen Versuchen möglichst junge, kleinrassige, vielfach noch saugende Thiere, oft unter 500 g schwer verwendete und entsprechend der Biologie der Thymus gerade bei solchen Thieren die markantesten Erscheinungen nach Thymusexstirpation sah, geht aus den Gewichtsangaben der Versuchsthiere Fischl's ($1-2^1/_2$ kg) hervor, dass derselbe entweder deutlich ältere oder grossstämmige Thiere verwendet hat. Während ich mit Vorbedacht die Fracturen am Hinterbeine anlegte um jene langen Röhrenknochen zu treffen, die auch anatomisch die grössten Veränderungen darbieten, und nach der Fractur jeden Verband vermied, um den natürlichen Ablauf derselben nicht zu beeinflussen, hat Fischl bei seinen Versuchshunden (im Ganzen dreimal) Fracturen am Vorderfuss angelegt und einen weitläufigen Verband mit Metallklammern, Pappschienen, gestärkten Binden angelegt und sonst an platten Knochen (Schädeldach) trepanirt, resp. trepaniren lassen. — Während ich den Knochen genau in der Mittellinie auseinandersäge und meine Präparate im Knochendurchschnitte abbilde, lässt er die Vorderfläche des Knochens abbilden. Dazu kommt noch das Allerwichtigste, die totale Verschiedenheit in der Grundlage des Versuches — der Ausschaltung der Thymusdrüse. Anstatt die von mir empfohlene Methode, die mediane Trennung des Sterums zu üben, welche es erst möglich macht, die Thymus unter Leitung des Auges und so vollkommen zu exstirpiren, als es die Grundbedingung des Versuches erfordert, hat Rudolf Fischl zum Behufe der Ausschaltung der Thymus jene Methode vom Jugulum her benutzt, welche ich nach wenigen Versuchen als heute unbrauchbar verlassen habe, weil man hierbei ganz im Dunkeln arbeitet, keine Gewähr dafür hat, dass man auch im günstigsten Falle die Thymus vollständig entfernt und nicht einmal Aufschluss darüber enthält, wie entwickelt die Thymus vor dem Versuche war, wieviel von der Drüse bei der Exstirpation zurückgeblieben ist, Momente, welche für die Werthung jedes einzelnen Versuchsfalles unumgänglich notwendig sind.

Die Section eines längere Zeit nach der Operation getödteten Thieres — und es liegt ja im Interesse des Versuches, das Thier längere Zeit zu beobachten — kann diese Autopsie in vivo nicht ersetzen, da in der Zwischenzeit die bei der Operation zurückgebliebenen Theile der Thymus atrophiren können, nachdem sie eine Zeit lang die Aufgabe der Thymus erfüllten, und so kann die Exstirpation eines Organes vorgetäuscht werden, während in Wirklichkeit nur ein kleiner Theil desselben entfernt wurde. Die Exstirpation mittelst Spaltung des Sternums, welche erst den nötigen vollen Einblick in den Mittelfellraum gewährt, ist allerdings technisch etwas schwieriger als die alte Methode, bei welcher vom Jugulum her mit oder ohne Abtrennung der Ansatzstelle der obersten Rippen die Thymus angehakt und hervorgezogen wird, soweit sie der Traction folgt und wobei es recht wohl geschehen kann, dass bei dem lappigen Baue dieses Organes der herausgenommene Theil sogar den

Eindruck eines geschlossenen Ganzen machen kann, während noch reichlich Nebenlappen zurückgelassen wurden; sie stellt aber an die experimentelle Technik keine aussergewöhnlichen Anforderungen und gefährdet bei der heutigen Asepsis die Versuchsthiere nicht mehr als die alte Methode.

Für denjenigen, der die Absicht hat über die Physiologie der Thymus arbeiten zu wollen, ist die Beherrschung dieser Methode unerlässlich und sie kann meinem Empfinden nach auch nicht durch fremde Hilfe ersetzt werden, da gerade die persönliche, intime Kenntniss der Verhältnisse bei der Operation für die richtige Abschätzung der Folgen ausschlaggebend ist und durch die mangelhafte Exstirpation allein auch eine ganze Reihe von Misserfolgen ihre einfache Erklärung findet.

Von den nach Angabe Rudolf Fischl's ecthymirten Hunden haben 6 Thiere den Eingriff überlebt. Diesen operirten Thieren standen 2 Controllthiere gegenüber, von welchen nicht ausdrücklich erwähnt ist, ob sie mit den operirten Thieren aus einem Wurfe stammten. Bei 3 Thieren nun wurden Fracturen am Vorderbeine angelegt und diese 3 Thiere sind eigentlich das gesammte comparative Material Fischl's, das wenigstens einigermassen in Betracht kommen könnte, da die Versuche an Kaninchen und an der Ziege ungeeignete Versuchsthiere betreffen. Auf dem Congresse in Karlsbad habe ich aber allein von 6 verschiedenen Würfen Parallelversuche mit deutlich positiven Befunden, je ein ecthymirtes und je ein Controllthier von gleichem Wurfe unter einer viel grösseren Anzahl von ähnlichen Präparaten ausgewählt und demonstrirt. Nach den Erfahrungen, die ich durch hundertfache eigenhändige Exstirpation der Thymus gesammelt habe, ist es wahrscheinlich, dass auch nicht in einem Falle der von Rud. Fischl verwendeten Versuchshunde für eine nur halbwegs vollständig entfernte Thymus Gewähr geleistet werden kann.

Rudolf Fischl kann also nur behaupten, dass es ihm in seinen Versuchen bei Anwendung anderer Methoden und bei andersartiger Wahl der Versuchsthiere nicht gelungen ist positive Befunde zu erzielen: er ist gegenüber meinen positiven Befunden zu einem durchaus negativen Ergebniss gelangt. Erwägt man aber die geringe Anzahl der vergleichbaren Versuche, die unzulängliche Operationstechnik, welche für eine vollkommene Ausschaltung der Thymus gar keine Gewähr bietet, die Verschiedenheit im Alter und in der Auswahl der Versuchsthiere, die weitere Verschiedenheit der übrigen Versuchsbedingungen im Allgemeinen und im Besonderen, so wird man zugeben, dass die Beweiskraft meiner durch zahlreiche und möglichst exact durchgeführte Versuche erhobenen Befunde dnrch die Mittheilung R. Fischl's in keiner Weise abgeschwächt wird.

Ich habe anlässlich der Fortführung meiner Versuche gerade in den letzten Monaten wiederum Gelegenheit gehabt, bei mehreren Würfen die Ausschaltung der Thymus vorzunehmen und konnte in allen Fällen, wie einschlägige Präparate lehren, die im hiesigen physiol. Institute zur Besichtigung stehen, die von mir geschilderten Veränderungen immer wieder zur Anschauung bringen.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.

2

I

II

III

IV

V

VI

(Fall L.)

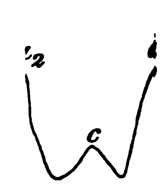
J a c a a

Ct

9. (Fall L.)

J c a c a c

Ct




J
H
J
H

all

Fig

J

H

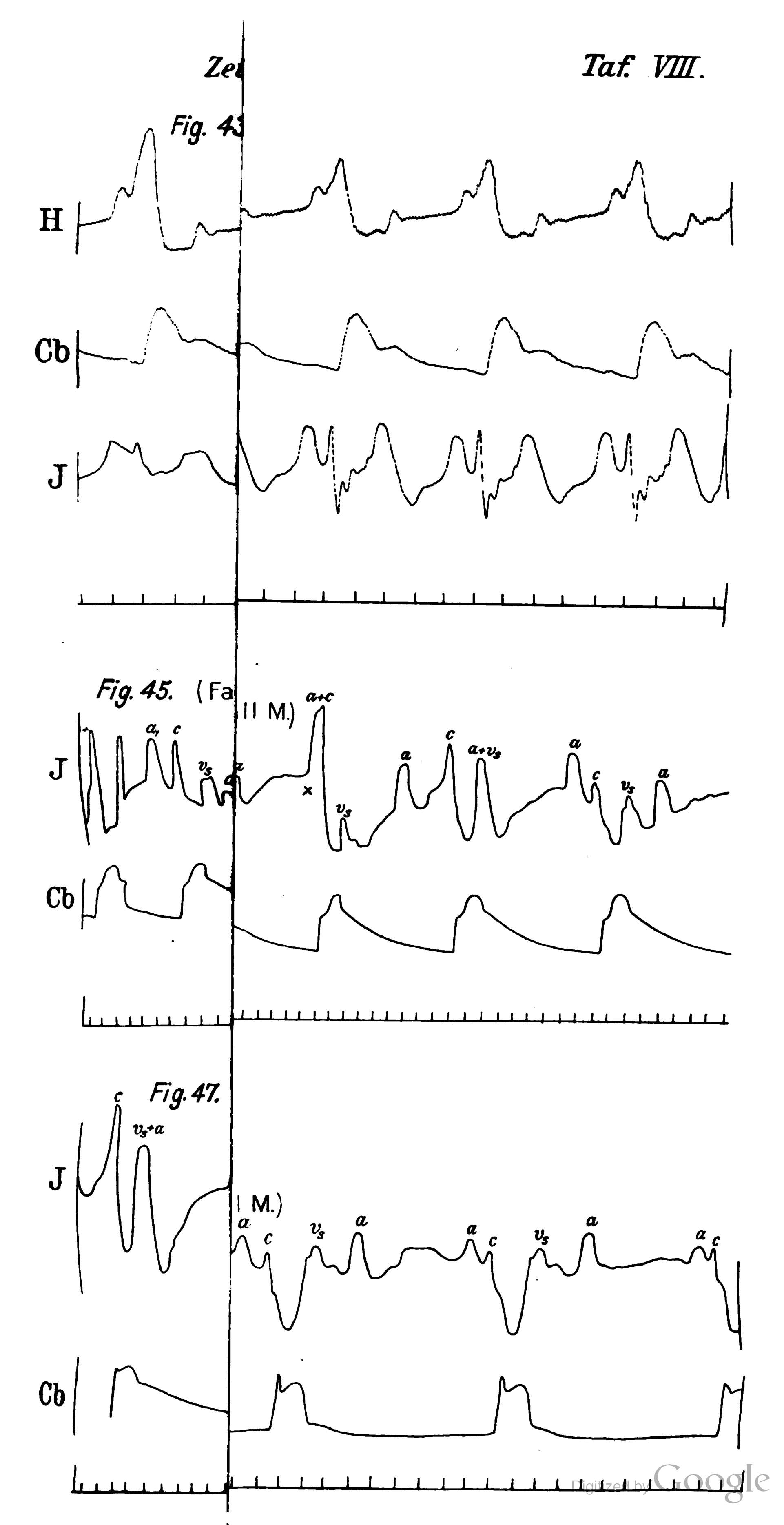
J

Cb

H

J

C


Fig. 43
H
Cb
J
Fig. 45. (Fa
II M.)
a+c
a,
c
vs
a
x
vs
a
c
a+vs
a
c
vs
a
J
Cb
Fig. 47.
c
vs+a
J
I M.)
a
c
vs
a
a
c
vs
a
a
c
Cb

Fi

J

c

Cb

J

c

Cb

Fig

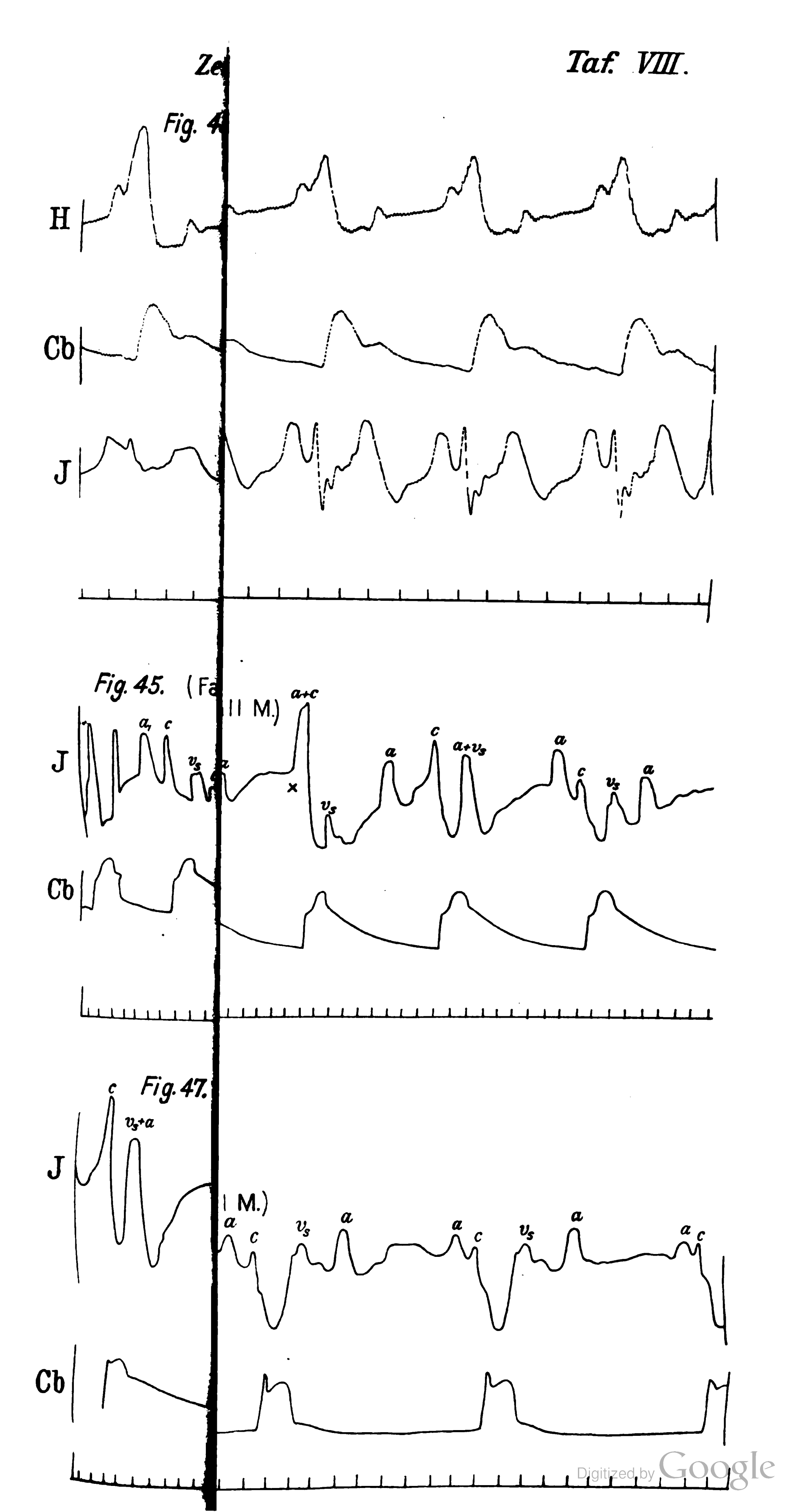
(Fall N

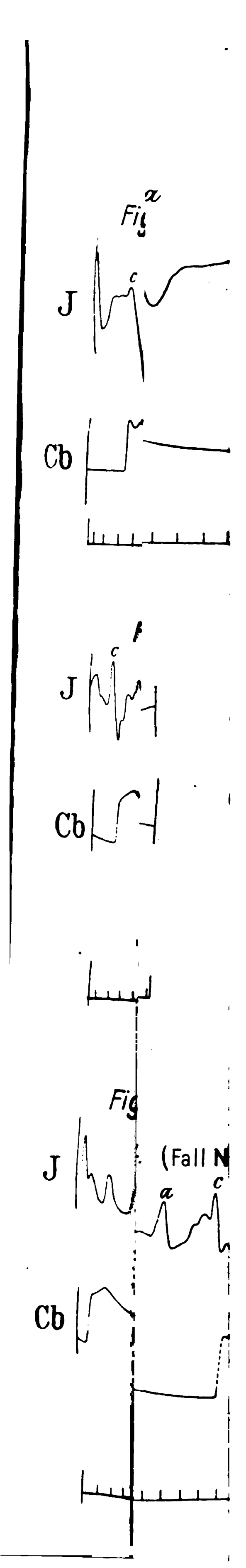
J

a

c

Cb


Ze
Fig. 4
H
Cb
J
Fig. 45. (Fa
11 M.)
a+c
a_1
c
v_s
a
x
v_s
a
c
$a+v_s$
a
c
v_s
a
Cb
Fig. 47.
c
v_s+a
J
1 M.)
a
c
v_s
a
a
c
v_s
a
a
c
Cb


Fig
a
J
c
Cb
c
J
Cb
Fig
(Fall N
J
a
c
Cb

XV.

Die Beziehungen zwischen Cholesterin, Lecithin und Cobragift, Tetanustoxin, Saponin und Solanin.[1])

Von

Emil Abderhalden und **E. R. Le Count** (Chicago).

Im Jahre 1902 machten S. Flexner und H. Noguchi[2]) die wichtige Entdeckung, dass rothe Blutkörperchen, deren Serum sorgfältig durch Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung vollständig entfernt war, durch Schlangengift wohl agglutinirt, nicht aber aufgelöst werden. Aus dieser Beobachtung schlossen die beiden Autoren, dass die hämolytische Wirkung des Schlangengiftes durch zwei Faktoren bedingt sei, einmal kam in Betracht das Schlangengift selbst und zweitens offenbar ein im Serum enthaltener Bestandtheil. P. Kyes[3]) gelang es dann im Anschluss an die genannten Untersuchungen den Nachweis zu erbringen, dass das Lecithin ein Activator für die „Amboceptoren“ des Cobragiftes ist, indem minimale Mengen dieser Verbindung im Verein mit Cobragift hämolytisch wirken. Kyes hat diese interessante Beobachtung[4]) in eigenartiger Weise zu neuen Fragestellungen auf dem Gebiete der Biologie benutzt, indem er die Frage nach der Festigkeit der Bindung des Lecithins in den rothen Blutkörperchen mit Hülfe von Schlangengift zu entscheiden suchte. Er hatte nämlich gefunden, dass die Blutkörperchen

1) Diese Untersuchungen sind im Sommer 1904 im I. chemischen Institute der Universität begonnen, im Herbst 1904 in Basel im physiologischen Institute weitergeführt und im Frühjahr 1905 im Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. zu Ende geführt worden. Wir sprechen Herrn Geh. Rath Professor Dr. Ehrlich für das freundliche Interesse, das er unserer Arbeit entgegen brachte, unseren herzlichsten Dank aus, ebenso sind wir Herrn Dr. Preston Kyes für sein liebenswürdiges Entgegenkommen und seinen sachkundigen Rath zu grösstem Danke verpflichtet. Herrn Prof. Calmette danken wir auch hier für die freundliche Ueberlassung von Cobragift und Herrn Privatdocent Dr. Windaus für die liebenswürdige Uebersendung seiner Cholesterinpräparate.

2) S. Flexner und H. Noguchi, Snake Venom in relation to Haemolysis, Bacteriolysis and Toxicity. Journal of experimental medicine. Vol. VI. No. 3. 1902.

3) Preston Kyes, Ueber die Wirkungsweise des Cobragiftes. Berliner klin. Wochenschr. No. 38/39. 1902.

4) Preston Kyes, Lecithin und Schlangengift. Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. 41. S. 273. 1904.

einiger Thierarten durch Cobragift z. B. allein aufgelöst wurden, während andere Blutkörperchenarten erst nach Zusatz von Lecithin die betreffende Reaction zeigen. P. Kyes und H. Sachs[1]) wiesen daraufhin nach, dass auch bei denjenigen Blutkörperchen, die durch Cobragift allein gelöst wurden, eine combinirte Wirkung des Lecithins und Cobragiftes vorliegt, nur spielt in diesen Fällen das in den Blutkörperchen enthaltene Lecithin selbst die Rolle des Activators, während offenbar in den Fällen, in denen das Cobragift allein nicht genügt, angenommen werden muss, dass das in den Blutkörperchen vorhandene Lecithin entweder fest gebunden oder doch in anderer Weise in das gesammte „Protoplasmamolekül“ eingefügt ist. Bei dieser Vorstellung ist ganz ausser Acht gelassen, dass Substanzen bekannt sind, welche ihrerseits die activirende Wirkung des Lecithins gänzlich aufheben, und welche zum Theil wenigstens ebenfalls in den Blutkörperchen enthalten sind, wie z. B. das Cholesterin.[2]) Die Möglichkeit, dass die Art der Bindung dieser Verbindung im rothen Blutkörperchen ebenfalls von grossem Einflusse sein könnte, lässt sich nicht ohne weiteres von der Hand weisen. Thatsächlich findet sich das Cholesterin im Blutplasma und den Blutkörperchen in anderer Bindung, wie Hürthle[3]) und Hepner[4]) nachgewiesen haben. Im ersteren findet sich das Cholesterin[5]) in Form von Fettsäureestern, im letzteren sicher nicht in dieser Bindung, denn wie der eine[2]) von uns gezeigt hat, enthalten die Blutkörperchen keine Fette. Es ist wohl der Mühe werth, die quantitativen Beziehungen zwischen Lecithin und Cholesterin im Blutserum und namentlich in den Blutkörperchen selbst weiter zu verfolgen. Nach den von dem einen von uns bereits ausgeführten Untersuchungen scheint es nicht ausgeschlossen, dass die Thatsache, dass einige Blutkörperchenarten durch Cobragift allein, andere nur unter Mitwirkung von Lecithin gelöst werden, ihre Erklärung in den Mengenverhältnissen von Lecithin und Cholesterin in den Blutkörperchen findet. Es dürfte sich gewiss auch lohnen, diese Beziehungen in pathologischen Verhältnissen weiter zu verfolgen. Wir beabsichtigen, diesen Fragen auch experimentell durch Versuche näher zu treten.

Die interessante Thatsache, dass Cholesterin im Stande ist, die activirende Wirkung des Lecithins aufzuheben, ist bis jetzt in völlig befriedigender Weise nicht geklärt. Man kann sich vorstellen, dass das Cholesterin rein physikalisch, z. B. durch Adsorption (bekanntlich zeigt das Cholesterin diese Fähigkeit in hohem Maasse) wirkt, oder aber man kann über den ganzen Process rein chemisch denken. Eine dritte

---

1) P. Kyes und Hans Sachs, Zur Kenntnis der Cobragift activirenden Substanzen. Berliner klin. Wochenschr. No. 2—4. 1903.

2) Emil Abderhalden, Zur quantitativen vergleichenden Analyse des Blutes. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 25. S. 65. 1898.

3) Hürthle, Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. 21. S. 331.

4) Eberhard Hepner, Ueber den Cholesteringehalt der Blutkörperchen. Pflüger's Archiv für die ges. Physiol. Bd. 73. 1898.

5) Wenigstens zum Theil, exakte quantitative Bestimmungen fehlen noch. Dass unter Umständen im Plasma auch freies Cholesterin vorkommt, beweist Hepner (l. c.).

Möglichkeit ist die, dass verschiedene Momente mitspielen. Nun wissen wir vorläufig über die Constitution des Cholesterins recht wenig, dagegen kennen wir durch die neueren Arbeiten von Windaus,[1, 3, 4, 7] Diels und Abderhalden[2, 5] und Windaus und Stein[6]) mehrere Abbauprodukte des Cholesterins, welche charakteristische Gruppen des Cholesterins nicht mehr enthalten. Es schien uns nun von Interesse, die verschiedenartigen aus dem Cholesterin dargestellten Präparate auf ihre hemmende Wirkung hin zu untersuchen, um so vielleicht die ersten Bausteine zu einer chemischen Erklärung der Cholesterin-Hemmungswirkung beizutragen. Die Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen und werden an neuem Materiale und wechselnden Bedingungen weitergeführt. Es ist uns auch nicht möglich, aus unseren Versuchsresultaten bestimmte Schlüsse zu ziehen, immerhin ist begründete Hoffnung vorhanden, dass es gelingen wird, zu neuen Fragestellungen über die physiologische Bedeutung des so allgemein verbreiteten Cholesterins zu gelangen. Die Schwierigkeiten, die sich einer eindeutigen Erklärung der Cholesterinwirkung entgegenstellen, sind sehr grosse. Einmal wissen wir nicht, an welcher Stelle das Cholesterin eingreift, ob es z. B. in Beziehungen zum Lecithin tritt oder zur hämolytischen Substanz oder gar zu irgend welchem Bestandtheil der rothen Blutscheibe. Auch dann, wenn sich nachweisen liesse, dass thatsächlich die Cholesterinwirkung auf der Intaktheit gewisser Gruppen, z. B. der OH-Gruppe oder der doppelten Bindung beruht, wäre noch nicht einwandsfrei bewiesen, dass thatsächlich eine rein „chemische“ Reaktion vorliegt, denn mit der Veränderung des Aufbaus des Cholesterinmoleküls kann eine Veränderung der physikalischen Eigenschaften Hand in Hand gehen, wie z. B. der Löslichkeit etc. Vor allen Dingen müssen die Versuche auf möglichst viele hämolytisch wirkende Gifte ausgedehnt werden, um auf diese Weise Trugschlüssen vorzubeugen. Es ist ja allerdings nicht gesagt, dass die hemmende Wirkung des Cholesterins in allen Fällen auf demselben Mechanismus beruht, andererseits liegt kein Grund vor, um einstweilen verschiedene Wirkungsweisen anzunehmen. Wir betonen alle diese Punkte ausdrücklich, weil die ersten Versuche mit einer beschränkten Zahl von hämolytisch wirkenden Substanzen und einigen wenigen Cholesterinpräparaten mit Sicherheit den Schluss zuliessen, dass die freie Hydroxylgruppe unbedingt nothwendig zur hemmenden Wirkung des Cholesterins ist. Auch die Besetzung der doppelten Bindung schien nicht gleichgültig zu sein.

---

1) Adolf Windaus, Ueber Cholesterin. Habilitationsschrift. Freiburg i. B. Speyer und Kaerner. 1903.

2) Otto Diels und Emil Abderhalden, Ueber den Abbau des Cholesterins. Berichte d. Deutschen Chemischen Gesellsch. Jg. 36. S. 3177. 1903.

3) A. Windaus, Ueber Cholesterin. Ebenda. Jg. 36. S. 3752. 1903.

4) A. Windaus, Ueber Cholesterin. Ebenda. Jg. 37. S. 2027. 1904.

5) Otto Diels und Emil Abderhalden, Zur Kenntniss des Cholesterins. Ebenda. Jg. 37. 3092. 1904.

6) A. Windaus und G. Stein, Ueber Cholesterin. Ebenda. Jg. 37. S. 3699. 1904.

7) A. Windaus, Ueber Cholesterin. Ebenda. Jg. 37. S. 3753. 1904.

Die auf den nachfolgenden Tabellen niedergelegten Versuche zeigen, dass derartige bestimmte Schlüsse noch verfrüht sind. Es sei auch an dieser Stelle erwähnt, dass wir versucht haben, das Cholesterin durch andere Verbindungen, namentlich aus der Gruppe der Eiweissabbau- und -aufbauprodukte zu ersetzen. Es wurden einige Aminosäuren, zahlreiche Peptide (Di-, Tri- und Tetrapeptide), Pepton Siegfried u. s. w. untersucht. Es ist uns nicht gelungen, in dieser Gruppe einen Körper nachzuweisen, der selbst in grossen Dosen die Hämolyse beeinflusst hätte.

In den unten mitgetheilten Versuchen sind folgende Präparate verwendet worden:

1. Cholesterin aus Gallensteinen vom Menschen, $C_{27}H_{44}O$.
2. Cholesterin aus Eigelb, $C_{27}H_{44}O$.
3. Ein aus Rüböl gewonnenes, cholesterinartiges Produkt, das jedoch nach vorläufigen Untersuchungen eine ganz andere Zusammensetzung als das gewöhnliche Cholesterin hat.
4. Cholesterylchlorid, $C_{27}H_{43}Cl$.
5. Cholesterylacetat, $C_{27}H_{43}OC_2H_3O$.
6. Cholesterylbenzoat, $C_{27}H_{43}C_6H_5CO_2$.

Cholesten, $C_{27}H_{44}$.
Cholestenon, $C_{27}H_{44}O$ (5)[1] (Keton).
Cholestenon-Oxim, $C_{27}H_{45}ON$ (5) (normales Oxim des Ketons).
Oxynitrocholesterylnitrat, $C_{27}H_{42}N_2O_6$ (1).
Cholestanonolacetat, $C_{27}H_{43}O_2 . C_2H_3O$ (3) (Cholestanonol, $C_{27}H_{44}O_2$, enthält eine OH und eine Carbonylgruppe).
Cholestanonolformiat, $C_{27}H_{43}O_2 . CHO$ (3) (Cholestanonol, $C_{27}H_{44}O_2$, enthält eine OH und eine Carbonylgruppe).
Cholestandion. $C_{27}H_{42}O_2$ (3).
Cholestonondisäure, $C_{27}H_{42}O_5$ (3 u. 4) (Ketodicarbonsäure).
Dimethylester der Cholestanondisäure, $C_{29}H_{46}O_5$ (3).
Natriumsalz der Säure, $C_{27}H_{44}O_4$ (6).
Chlordicarbonsäure, $C_{27}H_{43}ClO_4$ (6).
Laktonsäure, $C_{27}H_{40}O_5$ (7).

Was nun die allgemeine Technik der ausgeführten Untersuchungen anbetrifft, so ist zunächst zu bemerken, dass die mitgetheilten Tabellen nur einen kleinen Theil aller Versuche wiedergeben. Jedem einzelnen Versuche gingen Controlen voraus und nebenher. Die angewandten Methoden selbst waren diejenigen, die im Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt ausgearbeitet worden sind. Um den Grad der Hämolyse registriren zu können, sind folgende Bezeichnungen in absteigendem Grade der Hämolyse gewählt worden: complet (= totale Hämolyse), fast complet, stark, mässig, wenig, Spur, Spürchen, fast null und null (= keine Spur einer Hämolyse).

Um die Cholesterinlösungen abstufen zu können, wurde eine bestimmte Menge der Stammlösung mit einer 0,85proc. NaCl-Lösung zu einem Cubikcentimeter aufgefüllt. Beim einzelnen Versuche wurde zunächst die nöthige Menge Kochsalzlösung in die Röhrchen eingefüllt,

1) Diese Citate beziehen sich auf die l. c. angeführten Arbeiten über Cholesterin.

dann folgte die Cholesterinlösung, hierauf das lytische Agens und schliesslich das Blut. Die Röhrchen wurden sofort kräftig geschüttelt und dann zwei Stunden lang bei 37° C. aufbewahrt und hierauf nach nochmaligem Schütteln in einen Eiskasten gestellt. Die Versuche des einen Tages wurden am folgenden Tage registrirt. Alle Lösungen der Cholesterinpräparate wurden in Methylalkohol, und zwar entweder 0,1 proc. oder 0,2 proc. hergestellt, je nach der Löslichkeit auch unter Erwärmung. Die Verdünnung solcher Lösungen wurde durch Zusatz von 9 ccm 0,85 proc. NaCl-Lösung zu 1 ccm der Stammlösung bewirkt, folglich waren die benutzten Cholesterinlösungen in den meisten Fällen 0,02 proc., in einigen wenigen 0,01 proc. Die Verdünnung auf $^1/_{10}$ dieser Concentration wurde in 0,85 proc. NaCl-Lösung dadurch hergestellt, dass 7 Volumentheile Methylalkohol zu je 93 Theilen der Lösung hinzugefügt wurden. In allen Fällen wurde auch dem Blute Methylalkohol zugefügt und zwar 7—8 pCt. Wenn die Emulsionen einzelner Cholesterinpräparate, die zuerst homogen waren, sich trübten oder Anzeichen von Fällung zeigten, ehe das Blut zugefügt war, wurde der Versuch stets wiederholt. In allen Fällen wurde eine minimale, vorher an derselben Blutprobe jedes einzelnen Versuches durch Controlversuche festgesetzte, lytische Dosis der einzelnen lytischen Agentien verwendet.

Die folgenden Tabellen geben die Controlversuche ohne Zusatz des lytischen Agens wieder. Da alle untersuchten methylalkoholischen Lösungen der Cholesterinpräparate sauer reagirten, wurde ein Theil der Versuche mit durch $^1/_{10}$ N-Na(OH) (Phenolphtalein als Indicator) neutralisirter Lösung durchgeführt. Um eine Fällung der Cholesterinpräparate zu verhüten, wurde die $^1/_{10}$ n-Lösung durch Mischen von 1 ccm N-Na(OH) mit 9 ccm Aethylalkohol hergestellt. Zunächst überzeugten wir uns durch einen Controlversuch, welche Wirkung diese Lösung an und für sich auf die Blutkörperchen hat.

Controle für Alkali allein.

0,5 ccm $\frac{n}{10}$ Na(OH) zu 9 ccm 0,85 proc. NaCl-Lösung hinzuaddirt und in abnehmenden Mengen zu Ziegenblut (1 ccm einer 5 proc. Suspension zu einer 8 proc. methylalkoholischen Lösung aufgefüllt).

Angewandte ccm	
1,00	fast complet
0,75	mässig
0,5	fast null
0,35	null
0,25	„
0,15	„
0,1	„
0,075	„
0,05	„
0,035	„
0,025	„
0,015	„

Hierzu ist zu bemerken, dass in den unten mitgetheilten Versuchen mit einer einzigen Ausnahme (Cholesterin aus Eigelb) stets so geringe Na(OH)-Mengen verwendet wurden, dass nach dem vorstehenden Controlversuche eine durch die zugefügte Na(OH)-Menge bewirkte Hämolyse eigentlich ausgeschlossen war.

Cholesterine in abnehmenden Mengen.

Ziegenblut, 1,0 ccm einer 6,5 proc. Suspension zu einer 7 proc. methylalkoholischen Lösung aufgefüllt.

	Cholesterin aus Gallensteinen		Cholesterin aus Eigelb		Cholesterin aus Rüböl		Cholesteryl-chlorid	
	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt
1,00	null	complet	null	complet [1]	null	fast compl.	null	fast compl.
0,75	„	stark	„	complet [1]	„	stark	„	stark
0,5	„	Spürchen	„	complet [1]	„	wenig	„	wenig
0,35	„	fast null	„	fast compl.	„	fast null	„	fast null
0,25	„	null	„	mässig	„	null	„	null
0,15	„	„	„	fast null	„	„	„	„
0,1	„	„	„	null	„	„	„	„
0,075	„	„	„	„	„	„	„	„
0,05	„	„	„	„	„	„	„	„
0,035	„	„	„	„	„	„	„	„
0,025	„	„	„	„	„	„	„	„
0,015	„	„	„	„	„	„	„	„

	Cholesten		Cholestenon		Cholestenon-Oxim	
	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt
1,00	null	complet	null	complet	null	fast complet
0,75	„	mässig	„	complet	„	mässig
0,5	„	wenig	„	fast complet	„	null
0,35	„	fast null	„	Spur	„	„
0,25	„	null	„	null	„	„
0,15	„	„	„	„	„	„
0,1	„	„	„	„	„	„
0,075	„	„	„	„	„	„
0,05	„	„	„	„	„	„
0,035	„	„	„	„	„	„
0,025	„	„	„	„	„	„
0,015	„	„	„	„	„	„

1) In diesen drei Proben war soviel Na (OH) zugesetzt worden, dass diese an und für sich hämolytisch wirken konnte.

Cholesterine in abnehmenden Mengen.

Ziegenblut, 1,0 ccm einer 6,5 proc. Suspension zu einer 7 proc. methylalkoholischen Lösung aufgefüllt.

	$C_{27}H_{42}N_2O_6$		Cholestanonol-acetat		Cholestanonol-formiat		Cholestandion		Cholestanondi-säure	
	unneu-tralis.	neutra-lisirt	unneu-tralis.	neutra-lisirt	unneu-tralis.	neutra-lisirt	unneu-tralis.	neutra-lisirt	unneu-tralisirt	neutra-lisirt
1,00	null	compl.	null	compl.	null	compl.	null	compl.	compl.	compl.
0,75	„	f. cmpl.	„	„	„	„	„	„	„	„
0,5	„	wenig	„	stark	„	„	„	„	„	„
0,35	„	null	„	null	„	„	„	f. null	Spur	f. compl.
0,25	„	„	„	„	„	mässig	„	null	null	stark
0,15	„	„	„	„	„	null	„	„	„	fast null
0,1	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
0,075	„	„	„	„	„	„	„	„	„	null
0,05	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
0,035	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
0,025	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
0,01	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„

	Dimethylester der Cholestanonsäure		Natriumsalz der Säure $C_{27}H_{44}O_4$		Chlordicarbon-säure		Laktonsäure $C_{27}H_{40}O_5$	
	unneu-tralisirt	neutra-lisirt	unneu-tralisirt	neutra-lisirt	unneu-tralisirt	neutra-lisirt	unneu-tralisirt	neutra-lisirt
1,00	complet	complet	complet	complet	compl.	compl.	complet	complet
0,75	mässig	„	mässig	„	„	„	„	„
0,5	Spürchen	„	fast null	„	fast null	„	„	„
0,35	fast null	„	„	„	„	„	„	„
0,25	„	fast compl.	null	fast compl.	+ null	„	fast compl.	+ compl.
0,15	null	fast null	„	fast null	null	„	Spur	Spur
0,1	„	„	„	null	„	fast null	fast null	fast null
0,075	„	null	„	„	„	null	null	„
0,05	„	„	„	„	„	„	„	null
0,035	„	„	„	„	„	„	„	„
0,025	„	„	„	„	„	„	„	„
0,01	„	„	„	„	„	„	„	„

Auffallend ist speciell bei der Lactonsäure $C_{27}H_{40}O_5$ die auffallend starke lytische Wirkung selbst minimaler Mengen dieser Verbindungen. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung sind im Gange.

Auf den unten stehenden Tabellen folgen die einzelnen Versuche. Sie sind ausgeführt mit Cobragift, Tetanus-Toxin, Saponin und Solanin. Auch mit Vibriolysin sind Versuche mit ganz ähnlichen Resultaten angestellt worden. Da den Versuchen zum Theil eine andere Technik zu Grunde lag, übergehen wir sie einstweilen.

Cholesterine in abnehmenden Mengen.

Cobragift 0,1 ccm einer 0,005 proc. Lösung. Lecithin 0,1 ccm einer 0,05 proc. Lösung. Pferdeblut 1,0 ccm einer 5 proc. Suspension zu einer 8 proc. methylalkoholischen Lösung aufgefüllt.

	Cholesterin aus Gallensteinen	Choleste-rychlorid	Choleste-rylacetat	Choleste-rylbenzoat	Cholesten	Choleste-non
1,0	null	complet	complet	complet	null	complet
0,75	"	"	"	"	Spur	"
0,5	"	"	"	"	stark	"
0,35	"	"	"	"	"	"
0,25	"	"	"	"	"	"
0,1	"	"	"	"	complett	"
0,075	fast null	"	"	"	"	"
0,5	Spur	"	"	"	"	"
0,025	"	"	"	"	"	"
0,01	fast complett	"	"	"	"	"

Cholesterine in abnehmenden Mengen.

Cobragift 0,1 ccm einer 0,005 proc. Lösung. Lecithin 0,1 ccm einer 0,05 proc. Lösung. Pferdeblut 1,0 ccm einer 5 proc. Suspension zu einer 8 proc. methylalkoholischen Lösung aufgefüllt.

	Cholesterin aus Gallensteinen	Choleste-rylchlorid	Choleste-rylacetat	Choleste-rylbenzoat	Cholesten	Choleste-non
1,0	null	complet	complet	complet	null	complet
0,75	"	"	"	"	fast compl.	"
0,5	"	"	"	"	null	"
0,25	"	"	"	"	stark	"
0.1	"	"	"	"	"	"
0,075	"	"	"	"	fast compl.	"
0,050	Spur	"	"	"	complet	"
0,025	fast complet	"	"	"	"	"
0,01	fast complet	"	"	"	"	"

Cholesterine in abnehmenden Mengen.

Cobragift 0.1 ccm einer 0,005 proc. Lösung. Lecithin 0,1 ccm einer 0,05 proc. Lösung. Ziegenblut 1,0 ccm einer 5 proc. Suspension.

	Cholesterin aus Gallensteinen (0,02 pCt.)	Cholesterin aus Eigelb (0,04 pCt.)	Cholesterinpräparat aus Rüböl (0,02 pCt.)
1,00	null	null	complet
0,75	"	"	"
0,5	"	"	"
0,35	"	"	"
0,25	"	"	"
0,15	"	"	"
0,1	fast complet	Spur	"
0,075	wenig	complet	"
0,05	stark	"	"
0,035	fast complet	"	"
0,025	complet	"	"
0,015	"	"	"
0,01	"	"	"
0,0075	"	"	"
0,005	"	"	"
0,0035	"	"	"
0,0025	"	"	"
0,0015	"	"	"

Cholesterine in abnehmenden Mengen.

Cobragift 0,1 ccm einer 0,005 proc. Lösung, überall. Lecithin 0,1 ccm einer 0,05 proc. Lösung, überall. Ziegenblut 1,0 ccm einer 5 proc. Suspension zu einer 8 proc. methylalkoholischen Lösung aufgefüllt.

	Cholesterin aus Gallensteinen (0,02 pCt.)	Cholesterin aus Eigelb (0,02 pCt.)	„Cholesterin“ aus Rüböl (0.01 pCt.)	Cholesteryl-chlorid (0,02 pCt.)	Cholesten (0,01 pCt.)	Chole-stenon (0,02 pCt.)
1,0	null	null	complet	complet	complet	complet
0,75	"	"	"	"	"	"
0,5	"	"	"	"	"	"
0,35	"	"	"	"	"	"
0.25	"	"	"	"	"	"
0,15	fast null	"	"	"	"	"
0,1	Spur	Spur	"	"	"	"
0,075	fast complet	fast complet	"	"	"	"
0.05	"	complet	"	"	"	"
0,035	complet	"	"	"	"	"
0,025	"	"	"	"	"	"
0,015	"	"	"	"	"	"
0.01	—	—	—	—	—	—
0.0075	—	—	—	—	—	—
0,005	—	—	—	—	—	—
0,0035	—	—	—	—	—	—
0,0025	—	—	—	—	—	—
0,0015	—	—	—	—	—	—

	Cholestenon-Oxim (0,02 pCt.)	Cholesteryl-chlorid (0,02 pCt.	Cholesten $C_{27}H_{44}$	Cholestenon (0.04 pCt.)	Cholestenon-Oxim (0,02 pCt.)
1,0	null	Spur	wenig	complet	null
0,75	"	null	Spur	"	"
0,5	"	"	fast null	"	"
0,35	"	mässig	"	"	"
0,25	"	stark	null	"	"
0,15	Spur	fast complet	Spur +	"	"
0,1	complet	"	stark	"	Spur
0,075	"	complet	fast complet	"	wenig
0,05	"	"	"	"	stark
0,035	"	"	complet	"	fast complet
0,025	"	"	"	"	complet
0,015	"	"	"	"	"
0,01	—	"	"	"	"
0,0075	—	"	"	"	"
0,005	—		"	"	"
0,0035	—	"	"	"	"
0,0025	—	"	"	"	"
0,0015	—	"	"	"	"

Cholesterine in abnehmenden Mengen.

Cobra-Gift 0,1 ccm einer 0,005 proc. Lösung, überall Lecithin, 0,1 ccm einer 0,05 proc. Lösung, überall. Ziegenblut, 1,0 ccm einer 5 proc. Suspension zu einer 8 proc. methylalkoholischen Lösung aufgefüllt.

	$C_{27}H_{42}N_2O_6$ (0,02 pCt.)	Cholestanonolacetat (0.02 pCt.)	Cholestanonolformiat (0,02 pCt.)	Cholestandion (0,02 pCt.)	Cholestanondisäure (0,01 pCt.)
1,0	fast null	stark	complet	complet	complet
0,75	" "	fast complet	"	"	"
0,5	" "	complet	"	"	"
0,35	null	"	"	"	"
0,25	"	"	"	"	"
0,15	"	"	"	"	"
0,1	"	"	"	"	"
0,075	"	"	"	"	"
0,05	stark	"	"	"	"
0,035	fast complet	"	"	"	"
0,025	complet	"	"	"	"
0,015	"	"	"	"	"
0,01	"	"	"	"	"
0,0075	"	"	"	"	"
0,005	"	"	"	"	"
0,0035	"	"	"	"	"
0,0025	"	"	"	"	"
0,0015	"	"	"	"	"

	Dimethylester der Cholestanondisäure (0,02 pCt.)	Natriumsalz der Säure $C_{27}H_{44}O_4$ (0,2 pCt.)	Chlordicarbonsäure (0,02 pCt.)	Laktonsäure $C_{27}H_{40}C_5$ (0,02 pCt.)
1,0	complet	complet	complet	complet
0,75	"	"	"	"
0,5	"	"	"	"
0,35	"	"	"	"
0,25	"	"	"	"
0,15	"	"	"	"
0,1	"	"	"	"
0,075	"	"	"	"
0,05	"	"	"	"
0,035	"	"	"	"
0,025	"	"	"	"
0,015	"	"	"	"
0,01	"	"	"	"
0,0075	"	"	"	"
0,005	"	"	"	"
0,0035	"	"	"	"
0,0025	"	"	"	"
0,015	"	"	"	"

Cholesterine in abnehmenden Mengen.

Cobra-Gift, 0,1 ccm einer 0,005 proc. Lösung, überall Lecithin, 0,1 ccm einer 0,05 proc. Lösung, überall Ziegenblut, 1,0 ccm einer 5 proc. Suspension zu einer 7 proc. methylalkoholischen Lösung aufgefüllt.

	Cholesterin aus Gallensteinen (0,02 pCt.)		Cholesterin aus Eigelb (0,02 pCt.)		„Cholesterin“ aus Rüböl (0,01 pCt.)		Cholesteryl-chlorid (0,02 pCt.)	
	unneu-tralisirt	neutra-lisirt	unneu-tralisirt	neutra-lisirt	unneu-tralisirt	neutra-lisirt	unneu-tralisirt	neutra-lisirt
1,00	null	complet	fast null	complet	complet	complet	complet	complet
0,75	„	„	„	„	„	„	„	„
0,5	„	fast compl.	„	„	„	„	„	„
0,35	„	„	wenig	„	„	„	„	„
0,25	„	stark	„	fast compl.	„	„	„	„
0,15	„	wenig	mässig	„	„	„	„	„
0,1	fast null	„	stark	„	„	„	„	„
0,075	null	mässig	complet	complet	„	„	„	„
0,05	mässig	complet	„	„	„	„	„	„
0,035	Spur	„	„	„	„	„	„	„
0,025	complet	„	„	„	„	„	„	„
0,015	„	„	„	„	„	„	„	„

	Cholesten (0,01 pCt.)		Cholestenon (0,02 pCt.)		Cholestenon-Oxim (0,02 pCt.)	
	unneutra-lisirt	neutra-lisirt	unneutra-lisirt	neutra-lisirt	unneutra-lisirt	neutra-lisirt
1,00	complet	complet	complet	complet	null	complet
0,75	„	„	„	„	„	fast complet
0,5	„	„	„	„	„	stark
0,35	„	„	„	„	„	wenig
0,25	„	„	„	„	„	Spur
0,15	„	„	„	„	„	null
0,1	„	„	„	„	fast null	Spur
0,075	„	„	„	„	Spur	wenig
0,05	„	„	„	„	mässig	stark
0,035	„	„	„	„	complet	complet
0,025	„	„	„	„	„	„
0,015	„	„	„	„	„	„

Cholesterine in abnehmenden Mengen.

Tetanus-Toxin, 0,33 ccm einer 0,2 proc. Lösung, überall Ziegenblut, 1,0 ccm einer 6,5 proc. Suspension zu einer 7 proc. methylalkoholischen Lösung aufgefüllt.

	Cholesterin aus Gallensteinen (0,02 pCt.)		Cholesterin aus Eigelb (0,02 pCt.)		„Cholesterin" aus Rüböl (0,01 pCt.)		Cholesterylchlorid (0,02 pCt.)	
	unneutralis.	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt
1,0	null	null	complet	Spur	null	null	null	complet
0,75	"	"	"	Spur +	"	"	"	fast compl.
0,5	"	"	"	fast compl.	"	"	"	stark
0,35	"	"	"	complet	"	"	Spürchen	null
0,25	"	"	"	"	"	"	mässig	fast null
0,15	"	"	"	"	"	"	stark	wenig +
0,1	"	"	"	"	"	"	complet	stark
0,075	"	"	"	"	"	"	"	complet
0,05	"	"	"	"	"	"	"	"
0,035	"	"	"	"	Spur	"	"	"
0,025	Spur	"	"	"	wenig	"	"	"
0,015	wenig	"	"	"	fast compl.	"	"	"

	Cholesten (0,01 pCt.)		Cholestenon (0,02 pCt.)		Cholestenon-Oxim (0,02 pCt.)	
	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt
1,0	complet	complet	fast compl.	complet	complet	stark
0,75	"	"	"	"	"	"
0,5	"	"	"	"	"	fast compl.
0,35	"	"	complet	"	"	complet
0,25	"	"	"	"	"	"
0,15	"	"	"	"	"	"
0,1	"	"	"	"	"	"
0,075	"	"	"	"	"	"
0,05	"	"	"	"	"	"
0,035	"	"	"	"	"	"
0,025	"	"	"	"	"	"
0,015	"	"	"	"	"	"

Cholesterine in abnehmenden Mengen.

Tetanus-Toxin, 0,33 ccm einer 0,2 proc. Lösung, überall. Ziegenblut 1,0 ccm einer 6,5 proc. Suspension zu einer 7 proc. methylalkolischen Lösung aufgefüllt.

	$C_{27}H_{42}N_2O_6$ (0,02 pCt.)		Cholestanonolacetat (0,02 pCt.)		Cholestanonolformiat (0,02 pCt.)	
	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt
1,00	fast complet	Spur	complet	fast complet	null	complett
0,75	„ „	wenig	„	„ „	„	fast compl.
0,5	„ „	„	fast complet	„ „	„	Spur
0,35	„ „	mässig	„ „	„ „	„	fast null
0,25	„ „	„	„ „	„ „	„	null
0,15	„ „	fast complet	„ „	„ „	„	„
0,1	„ „	„ „	„ „	„ „	„	„
0,075	„ „	„ „	„ „	„ „	„	„
0,05	„ „	„ „	„ „	„ „	„	„
0,035	„ „	„ „	„ „	„ „	„	„
0,025	„ „	„ „	„ „	„ „	„	„
0,015	„ „	„ „	„ „	„ „	„	„

	Cholestandion (0,01 pCt.)		Cholestanondisäure (0,01 pCt.)		Dimethylester der Cholestanondisäure (0,02 pCt.)	
	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt
1,00	wenig	stark	mässig	complet	complet	complet
0,75	„	fast null	„	„	„	„
0,5	fast compl.	Spürchen	„	stark	mässig	„
0,35	wenig	„	„	Spürchen	wenig +	wenig —
0,25	„	Spürchen +	„	fast null	wenig	fast null
0,15	mässig	„	„	Spürchen	„	Spur
0,1	wenig +	wenig	„	Spur	„	fast null
0,075	wenig	„	„	wenig	wenig +	Spur
0,05	„	„	„	„	wenig	wenig
0,035	„	„	„	mässig	„	„
0,025	„	„	„	stark	„	„
0,015	„	„	„	„	„	„

	Natriumsalz der Säure $C_{27}H_{44}O_4$ (0,02 pCt.)		Chlordicarbonsäure (0,01 pCt.)		Laktonsäure $C_{27}H_{40}O_5$ (0,02 pCt.)	
	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt
1,00	stark	complet	complet	complet	complet	compl.
0,75	„	„	„	„	„	„
0,5	„	fast compl.	„	„	„	„
0,35	„	stark	„	„	„	„
0,25	„	„	„	„	„	„
0,15	„	„	„	„	„	„
0,1	„	„	„	„	„	fast compl.
0,075	„	„	„	„	„	„ „
0,05	„	„	„	„	„	„ „
0,035	„	„	„	„	„	„ „
0,025	„	„	„	„	„	„ „
0,15	„	„	„	„	„	„ „

Cholesterine in abnehmenden Mengen.

Saponin 0,1 ccm einer 5 proc. Lösung. Pferdeblut 1 ccm einer 5 proc. Suspension zu einer 8 proc. methylalkoholischen Lösung aufgefüllt.

	Cholesterin aus Gallensteinen	Cholesteryl-chlorid	Chole-steryl-acetat	Chole-steryl-benzoat	Cholesten	Chole-stenon
1,0	null	wenig	stark	mässig	wenig	complet
0,75	„	„	„	stark	mässig	„
0,50	„	mässig	complet	„	„	„
0,25	„	fast complet	„	complet	stark	„
0,1	„	complet	„	„	mässig	„
0,075	„	„	„	„	fast complet	„
0,050	Spur	„	„	„	complet	„
0,025	wenig	„	„	„	„	„
0,01	stark	„	„	„	„	„

Cholesterine in abnehmenden Mengen.

Saponin 0,1 ccm einer 5 proc. Lösung. Ziegenblut 1 ccm einer 5 proc. Suspension zu einer 8 proc. methylalkoholischen Lösung aufgefüllt.

	Chole-sterin aus Gallen-steinen (0,02 pCt.)	Chole-sterin aus Eigelb (0,02 pCt.)	„Chole-sterin“ aus Rüböl (0,02 pCt.)	Chole-steryl-chlorid (0,02 pCt.)	Cholesten (0,01 pCt.)	Chole-stenon (0,02 pCt.)	Chole-stenon-Oxim (0,02 pCt.)
1,0	null	null	null	wenig	wenig	complet	stark
0,75	„	„	„	mässig	„	„	„
0,5	„	„	fast null	stark	mässig	„	fast compl.
0,35	„	„	Spürchen	fast compl.	„	„	„
0,25	„	fast null	Spur	complet	stark	„	complet
0,15	fast null	„	„	„	„	„	„
0,1	„	Spürchen	Spur +	„	„	„	„
0,075	Spürchen	Spur	wenig	„	fast compl.	„	„
0,05	Spur	„	mässig	„	fast compl.	„	„
0,035	wenig	wenig	stark	„	complet	„	„
0,025	„	„	fast compl.	„	„	„	„
0,015	stark	mässig	complet	„	„	„	„
0,1	fast compl.	stark	„	„	„	„	„
0,0075	complet	fast compl.	„	„	„	„	„
0,005	„	complet	„	„	„	„	„
0,0035	„	„	„	„	„	„	„
0,0025	„	„	„	„	„	„	„
0,0015	„	„	„	„	„	„	„

Cholesterine in abnehmenden Mengen.

Solanin, 0,25 ccm einer 0,2 proc. Lösung, überall. Ziegenblut, 1 ccm einer 5 proc. Suspension in NaCl (0,85 pCt.) + 7 pCt. Methylalkohol.

	Cholesterin aus Gallensteinen (0,02 pCt.)		Cholesterin aus Eigelb (0,02 pCt.)		„Cholesterin" aus Rüböl (0,01 pCt.)		Cholesteryl-chlorid (0,02 pCt.)	
	unneu-tralisirt	neutra-lisirt	unneu-tralisirt	neutra-lisirt	unneu-tralisirt	neutra-lisirt	unneu-tralisirt	neutra-lisirt
1,00	fast null	complet	fast null	complet	wenig	complet	mässig	complet
0,75	„	„	wenig	„	wenig +	„	stark	„
0,5	null	„	fast compl	„	complet	„	fast compl.	„
0,35	stark	„	complet	„	„	„	complet	„
0,25	complet	„	„	„	„	„	„	„
0,15	„	„	„	„	„	„	„	„
0,1	„	„	„	„	„	„	„	„
0,075	„	„	„	„	„	„	„	„
0,05	„	„	„	„	„	„	„	„
0,035	„	„	„	„	„	„	„	„
0,025	„	„	„	„	„	„	„	„
0,015	„	„	„	„	„	„	„	„

	Cholesten (0,01 pCt.)		Cholestenon (0,02 pCt.)		Cholestenon-Oxim (0,02 pCt.)	
	unneutra-lisirt	neutra-lisirt	unneutra-lisirt	neutra-lisirt	unneutra-lisirt	neutra-lisirt
1,00	wenig	complet	complet	complet	complet	complet
0,75	Spur	„	„	„	„	„
0,5	„	„	„	„	„	„
0,35	wenig	„	„	„	„	„
0,25	„	„	„	„	„	„
0,15	„	„	„	„	„	„
0,1	wenig +	„	„	„	„	„
0,075	Spur	„	„	„	„	„
0,05	Spur +	„	„	„	„	„
0,035	Spur	„	„	„	„	„
0,025	stark	„	„	„	„	„
0,015	complet	„	„	„	„	„

Cholesterine in abnehmenden Mengen.

Solanin, 0,25 ccm einer 0,2proc. Lösung, überall. Ziegenblut, 1 ccm einer 5proc. Suspension in NaCl (0,85 pCt.) + 7 pCt. Methylalkohol.

	$C_{27}H_{42}N_2O_6$ (0,02 pCt.)		Cholestanonolacetat (0,02 pCt.)		Cholestanonolformiat (0,02 pCt.	
	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt
1,0	complet	complet	complet	complet	fast null	complet
0,75	„	„	„	„	wenig	„
0,5	„	„	„	„	fast complet	„
0,35	„	„	„	„	complet	„
0,25	„	„	„	„	„	„
0,15	„	„	„	„	„	„
0,1	„	„	„	„	„	„
0,075	„	„	„	„	„	„
0,05	„	„	„	„	„	„
0,035	„	„	„	„	„	„
0,025	„	„	„	„	„	„
0,015	„	„	„	„	„	„

	Cholestandion (0.02 pCt.)		Cholestanondisäure (0,01 pCt.)		Dimethylester der Cholestanondisäure (0,01 pCt.)	
	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt
1,0	complet	complet	complet	complet	complet	complet
0,75	„	„	„	„	„	„
0,5	„	„	„	„	„	„
0,35	„	„	„	„	„	„
0,25	„	„	„	„	„	„
0,15	„	„	„	„	„	„
0,1	„	„	„	„	„	„
0,075	„	„	„	„	„	„
0,05	„	„	„	„	„	„
0,035	„	„	„	„	„	„
0,025	„	„	„	„	„	„
0,015	„	„	„	„	„	„

	Natriumsalz der Säure $C_{27}H_{44}O_4$ (0,02 pCt.)		Chlordicarbonsäure (0,01 pCt.)		Laktonsäure $C_{27}H_{40}O_5$ (0,02 pCt.)	
	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt
1,0	mässig	complet	complet	complet	complet	complet
0,75	stark	„	„	„	„	„
0,5	complet	„	„	„	„	„
0,35	„	„	„	„	„	„
0,25	„	„	„	„	„	„
0,15	„	„	„	„	„	„
0.1	„	„	„	„	„	„
0.075	„	„	„	„	„	„
0.05	„	„	„	„	„	„
0.035	„	„	„	„	„	„
0.025	„	„	„	„	„	„
0,015	„	„	„	„	„	„

Cholesterine in abnehmenden Mengen.
Saponin, 0,1 ccm einer 0,1 proc. Lösung. Ziegenblut, 1 ccm einer 5 proc. Suspension zu einer 7 proc. methylalkoholischen Lösung aufgefüllt.

	$C_{27}H_{42}N_2O_6$ (0,02 pCt.)		Cholestanonolacetat (0,02 pCt.)		Cholestanonolformiat (0,02 pCt.)	
	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt
1,00	complet	complet	complet	complet	complet	complet
0,75	"	"	"	"	"	"
0,5	"	"	"	"	"	"
0,35	"	"	"	"	"	"
0,25	"	"	"	"	"	"
0,15	"	"	"	"	"	"
0,1	"	"	"	"	"	"
0.075	"	"	"	"	"	"
0,05	"	"	"	"	"	"
0,035	"	"	"	"	"	"
0.025	"	"	"	"	"	"
0,015	"	"	"	"	"	"

	Cholestandion (0,02 pCt.)		Cholestanondisäure (0,01 pCt.)		Dimethylester der Cholestanondisäure (0,02 pCt.)	
	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt
1,00	complet	complet	complet	complet	complet	complet
0,75	"	"	"	"	"	"
0,5	"	"	fast compl.	"	"	"
0,35	"	"	fast null	"	"	"
0,25	"	"	Spürchen	fast null	"	"
0,15	"	"	Spur	Spürchen	"	"
0,1	"	"	mässig	Spur	"	"
0,075	"	"	fast complet	mässig	"	"
0,05	"	"	" "	stark	"	"
0,035	"	"	complet	complet	"	"
0,025	"	"	"	"	"	"
0,015	"	"	"	"	"	"

	Natriumsalz der Säure $C_{27}H_{44}O_4$ (0,02 pCt.)		Chlordicarbonsäure (0,01 pCt.)		Laktonsäure $C_{27}H_{40}O_5$ (0,02 pCt.)	
	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt	unneutralisirt	neutralisirt
1,00	complet	complet	complet	complet	complet	complet
0,75	"	"	"	"	"	"
0,5	"	"	"	"	"	"
0,35	"	"	"	"	"	"
0,25	"	"	"	"	"	"
0,15	"	"	"	"	"	"
0,1	"	"	"	"	"	"
0,075	"	"	"	"	"	"
0,05	"	"	"	"	"	"
0,035	"	"	"	"	"	"
0,025	"	"	"	"	"	"
0,015	"	"	"	"	"	"

XVI.

Aus der medicinischen Klinik in Graz.

Zur Pathogenese der Pankreasfettgewebsnekrose.

Von

Dr. **Hans Eppinger,**
klin. Assistent.

I.

Wenn auch derzeit die meisten Pathologen bezüglich der Entstehung der sogenannten Pankreasfettgewebsnekrose auf dem Standpunkte der Fermenttheorie stehen, so hat es doch noch nicht den Anschein, dass das Beweismaterial, das von diesen Forschern vorgebracht wird, so vollkommen einwandsfrei wäre, dass man sich nicht veranlasst sehen müsste, immer wieder zu neuen Theorien zu greifen. Es erscheint daher geboten, noch weitere Bausteine, seien sie vielleicht auch nur zur Ausschmückung dieses oder jenes Gebäudes geeignet, herbeizutragen, um auf diese Weise einen Beitrag zur Klärung dieses sonderbaren, Kliniker wie auch pathologische Anatomen interessirenden Gegenstandes herbeizuführen.

Bekanntlich war es zunächst Balser (1), welcher nicht nur zuerst auf dieses eigenthümliche Krankheitsbild unsere Aufmerksamkeit lenkte, sondern auch schon bemüht war, eine Erklärung für diesen merkwürdigen pathologischen Zustand zu bieten. Wenn man nun heut zu Tage auch nicht mehr der Anschauung Balser's, dass es sich um einen besonderen Wucherungsprocess der Fettzellen selbst handelt, beizupflichten in der Lage ist, so ist es doch wohl, nebst Chiari (2), hauptsächlich ihm zu verdanken, wenn seither dieser pathologischen Veränderung berechtigte Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Angeregt durch die damals eben in vollen Schwung gekommene Lehre der Infectionserkrankungen, vergleicht Balser die mehr weniger reichlich über das Peritoneum zerstreuten, grösseren und kleineren Herde mit ähnlich zerstreuten Krankheitsherden, wie sie als Knötchen z. B. bei Tuberculose zur Beobachtung kommen, womit sich also der Autor die Fettgewebsnekrose als einen mykotischen Process vorstellt; irgend welchen positiven Beweis zu erbringen gelang Balser nicht.

Chiari hatte anfangs eine ähnliche Ansicht und glaubte diese Erscheinung mit einer regressiven Metamorphose (z. B. fettigen Degeneration) vergleichen zu sollen.

Jetzt häuften sich Mittheilungen über diesen interessanten Gegenstand, und es ist nicht zu verwundern, dass in denselben sich auch verschiedene Meinungen zu erkennen gaben. Von den vielen Theorien über die Pathogenese der Pankreasfettgewebsnekrose ist nur eine in ihren Grundzügen bis auf heute unumstösslich geblieben: Die Fermenttheorie von Langerhans (3). Nach diesem Autor erscheinen die Nekrosen als der Ausdruck eines chemischen Processes, da sich in den abgestorbenen Herden Fettsäuren sowohl chemisch, als auch histologisch nachweisen lassen. Dies kann nur auf fermentativem Wege entstehen; und gipfelt eben die schöne Idee Langerhans' darin, dass der abdominellen Fettgewebsnekrose eine Spaltung des in der Bauchhöhle vorfindlichen Neutralfettes zu Grunde liege. —

Er ist auch als Erster der Sache auf experimentellem Wege nachgegangen, indem er durch Injection fettspaltender Substanzen, also des Pankreassaftes, in die verschiedenen Fettlager Nekrosen zu erzeugen vermochte, so dass er auch auf Grund dieser Versuche hin berechtigt war, auf einen gewissen Zusammenhang zwischen Pankreasferment und Fettgewebsnekrose hinzuweisen, und dies um so mehr, als er das Pankreas fast immer erkrankt fand.

Allerdings hat auch Fitz (5) das Pankreas als den primären Herd der Fettnekrose angenommen, indem er sich vorstellte, dass sich gleichsam ein entzündliches Agens vom Pankreas aus auf dem Wege der Blut- und Lymphbahnen gegen das Fettgewebe verbreite. Aber doch sind es Langerhans und später Hildebrand (6), welchen wir die eigentliche Ausgestaltung der Pankreasfermenttheorie verdanken. Letzterer Autor konnte in Erkenntniss des sicheren Zusammenhanges zwischen Pankreas und Fettnekrose bei Katzen durch Unterbindung des Duct. Wirsungianus ein der menschlichen Fettnekrose ähnliches Krankheitsbild hervorrufen. Aber auch bei partieller Ligatur des Organes, sowie bei Verlegung der zu- und abführenden Blutbahnen, schliesslich bei theilweiser Resection und nachfolgender Implantation zeigten sich über das ganze Bauchfell zerstreute, zahlreiche Fettnekrosen, womit jeder Zweifel über die Pankreasfermenttheorie behoben zu sein schien.

Die Frage, welchem der drei im Pankreassaft enthaltenen Fermente, die grösste Bedeutung bei der Pathogenese der Fettnekrose zuzuschreiben sei, behandelt eine Arbeit von Jung (7), in der sie in dem Sinne beantwortet wird, dass es nicht gelingt, mit fettspaltenden Fermenten irgend welche, den typischen Nekrosen ähnliche Veränderungen hervorzurufen. Erst in letzter Zeit haben Katz und Winkler (8) neuerdings Versuche gemacht und gezeigt, dass sowohl durch Einzelligaturen der Ausführungsgänge, als auch nach partiellen Unterbindungen der Drüse Fettgewebsnekrosen, wie dies Hildebrand beschrieben, erzeugt werden können.

Mit diesen wenigen Literaturangaben soll nur eine Orientirung über den Stand der Frage betreffs der Pankreasfettnekrose im Allgemeinen angedeutet sein. Ergänzend möchte ich bemerken, dass eine vollständige Literaturzusammenstellung in der Arbeit von Körte (die chirurgischen Krankheiten und Verletzungen des Pankreas) und in der in

neuester Zeit erschienenen Monographie von Truhart (Pankreas-Pathologie I, 1902) sich vorfindet.

Ich selbst habe im Folgenden die Absicht, mich zuerst mit histologischen Veränderungen des Pankreas von für die Beurtheilung der Fettnekrose geeigneten Fällen zu befassen, weswegen ich gezwungen bin, doch auf das in dieser Hinsicht wichtigste Bekannte in Kürze einzugehen.

So lange man sich von dem Gedanken leiten liess, dass die Fettgewebsnekrose die Theilerscheinung einer Allgemeinerkrankung darstellt, wurden Veränderungen im Pankreas zwar erkannt, dieselben aber als gleichwerthig mit den übrigen Nekrosen erachtet. Erst als man im Pankreas selbst den Ausgangspunkt der Fettnekrosen vermuthete, wurde sowohl der makroskopischen Beschreibung als auch den histologischen Veränderungen des Pankreasparenchyms mehr Sorgfalt zugewendet.

Wenn ich auf die Darlegungen von Fitz (5), welcher sich eigentlich wohl zuerst für einen gewissen Zusammenhang zwischen Pankreas und den eigentlichen Veränderungen im Peritoneum aussprach, nicht des Näheren eingehe, so geschieht dies, weil sie auf der Ansicht basiren, dass vom Pankreas aus ein entzündlicher Reiz im Sinne einer Infection ausgehen soll, und diese Ansicht wohl kaum mehr anerkannt wird. Demnach sind also zuerst die Darlegungen von Langerhans zu erwähnen, der in allen seinen Fällen eine acute oder chronische Veränderung des Pankreas, manchmal auch einen Katarrh des Ductus Wirsungianus constatiren konnte, wonach er sich bewogen fühlte, Untersuchungen über die Möglichkeit einer Fettspaltung durch Pankreasgewebe selbst durchzuführen. In den alsbald darauf erschienenen casuistischen Mittheilungen über Pankreasfettgewebsnekrose wird meist der Beschreibung des Pankreas nur mit wenigen Worten gedacht; genauere Details sind erst in der Arbeit von Chiari zu finden. Unter Benützung von 2 typischen Fällen von allgemeiner Fettgewebsnekrose, macht er uns auf eine grosse Anzahl neuer Befunde aufmerksam. Er unterscheidet vor Allem Nekrosen im Pankreasgewebe, in welchen die Acini noch nicht auffällig zerfallen erscheinen; nur die Kerne derselben haben ihre Färbbarkeit eingebüsst. Eine zweite Art von Nekrosen ist jene, die bereits aus feinkörniger Masse bestehen, und in denen das Zwischengewebe vermehrt erscheint. Die Blutgefässe in solchen Herden werden als nekrotisch angenagt bezeichnet, in deren Nähe das in Vermehrung befindliche Bindegewebe braune Pigmentkörner erkennen lässt. Als endlicher Ausgang einer Nekrose finden sich nur mehr detritusartige Massen mit capsulirendem Bindegewebe herum, das die frühere Anwesenheit eines Acinus verräth. Ausserdem bemerkt Chiari anlässlich dieser seiner Untersuchungen, dass kleine Nekrosenbildungen im Pankreas selbst nur zu häufig als nebensächliche Obductionsbefunde erkannt werden können. Chiari betrachtet diese Nekrosen als eine einer intravitalen Verdauung zuzumessende Veränderung, und vermuthet in derselben die mögliche Ursache der bis jetzt so unverständlichen allgemeinen Pankreasnekrose. Allerdings bemerkt Chiari schon, dass der Saft eines Organes wohl schwerlich einen zerstörenden Einfluss auf sein eigenes Gewebe ausübt, und es sei daher

unbedingt nothwendig, anzunehmen, dass das Secret auf pathologisch veränderte Zellen anders einwirken könne. Während also Chiari eine nicht näher definirte Alteration der Pankreaszellen voraussetzt, wird von Beneke (9) eine locale Anämie in Folge eines Arterienkrampfes als Möglichkeit für die Entstehung solcher Nekrosen hingestellt. Neuerdings wurde von Pförringer (10) das häufige Vorkommen von Nekrosen im Pankreasparenchym im Sinne Chiari's bestätigt, und auch letzterer (10) hat abermals die Gelegenheit ergriffen, seinen Standpunkt in der Pankreasfettgewebsnekrosenfrage so zu präcisiren, dass er annimmt, dass durch eventuelle Autodigestion des Pankreas der Pankreassaft Gelegenheit findet, aus seinen Bahnen zu treten, wodurch seine fettspaltende Componente im anliegenden Fettgewebe eine nekrotisirende Wirkung zu entfalten vermag. Die Häufigkeit der bei den verschiedensten Sectionen zu beobachtenden Nekrosen findet somit die Erklärung in der Annahme, dass agonal die Widerstandskraft der Zellen dem Pankreassaft gegenüber abnimmt und dann dem zerstörenden Einfluss der Fermente unterliegt.

Befunde, wie sie von Fränkel (13) und Bruckmeyer (14) gegeben wurden, beanspruchen casuistisches Interesse. Nicht unerwähnt soll jedoch bleiben, dass letzterer im Gegensatz zu Chiari die nekrotischen Herde niemals scharf abgegrenzt fand gegenüber der Nachbarbarschaft, sondern ein allmähliches Uebergehen von Nekrose gegen das normale Gewebe hin in seinen Präparaten constatiren konnte. Auf letzteren Umstand ist auch von Seite Katz's und Winkler's (15) aufmerksam gemacht worden. Diesen beiden letzt erwähnten Autoren verdanken wir in vieler Hinsicht Aufklärung in der Frage der Pankreasfettgewebsnekrose, zumal sie über reiches experimentelles Material und histologische Befunde verfügen, die wir berücksichtigen müssen. Die Bilder der Pankreasnekrose werden ähnlich beschrieben, wie von früheren Autoren; nur einzelne Details finden besondere Erwähnung. Als Anfangssymptom einer Pankreasnekrose wird der Verlust der die Drüsenzellen trennenden feinen Linien hingestellt, wodurch vielkernige grössere Gebilde vorgetäuscht werden. Weiter wird erwähnt, dass, im Gegensatz zu anderen Nekrosen, zuerst eine Schädigung (Vacuolisirung) des Protoplasmas gesehen wird, und erst später die Kerne ihre Färbbarkeit einbüssen. Der gleichmässigen Detritusbildung geht ein Stadium voraus, in welchem, wie bereits erwähnt, die einzelnen Zellgrenzen verloren gehen, und kaum mehr die Structur der Zellen erkannt werden kann. Eine Zunahme des interacinösen Bindegewebes wird auf eine secundäre Wucherung nach bereits erfolgter Nekrose der Drüsenparthien bezogen.

Auf dem Standpunkt der mikroparasitären Theorie stehend, beschreibt Dickhoff (16) mehrere Fälle von abdominaler Fettgewebsnekrose, in denen er versucht, den Beweis zu erbringen, dass Bakterien vom Darm aus in den Ductus Wirsungianus eindringen, und durch sie auch die Nekrosen hervorgerufen werden können; nähere Details über die Pankreaszellveränderungen finden wir bei ihm nicht.

Ueberblicke ich die bis jetzt gemachten histologischen Untersuchungen, insbesonders die des Pankreasparenchyms bei der uns interessirenden Krankheit, so erscheinen sie wohl in vieler Hinsicht er-

schöpfend und fordern kaum auf zu neuerlichen Nachforschungen; trotzdem erscheint das bis jetzt Gebotene etwas unfertig, wenn man an dasselbe den Maassstab neuerer, specifischer Untersuchungsmethoden anlegt. Solche belehren uns auch über die feinsten Elemente des Organismus, bezw. der Zellen, womit das Verständniss der Verschiedenheit sonst gleich aussehender zelliger Elemente zusammenhängt. Sie belehren uns aber eigentlich doch nur über die geordnete Aneinanderfolge benachbarter Zellen, oder über die richtige Färbbarkeit der Kerne; ob wir aber deswegen schon annehmen müssen, dass die Zellen normal functioniren, d. h. ob sie die an sie gestellten Forderungen zu Gunsten des gesammten symbiotischen Lebens erfüllen, ob sie zu wenig oder gar nicht arbeiten, das zu erkennen sind wir mit unseren bisherigen Methoden nicht im Stande, und bleibt vor der Hand eine diesbezügliche Fragestellung, die wir mittelst histologischer Methoden ergründen wollen, unerledigt. Dass zum Beispiel beim Diabetes Functionsstörungen der Pankreaszellen angenommen werden müssen, können wir auf Grund experimenteller Erfahrungen sicher annehmen, und wie lässt uns da die histologische Technik im Stich! Trotzdem soll man aber derlei Erkrankungen nicht mit verschränkten Armen gegenüberstehen, und sich bloss mit den Worten: functionelle Störung begnügen.

Schien es doch bis vor nicht langer Zeit, dass der gewöhnliche mechanische Icterus eine Erklärung in einer unsichtbaren Störung der Zelle (Paracholie) finden sollte; nun zeigten aber neuere Untersuchungen, dass man es nicht nothwendig hat, von der alten gebräuchlichen Anschauung, es müsse sich um Einreissen der feinsten Gallenwege handeln, abzukommen, was hauptsächlich einer neuen Färbungsmethode der Gallencapillaren zu verdanken ist. Mittelst Darstellung letzterer Gebilde erfahren wir allerdings auch nichts über die Qualität des von den Leberzellen secernirten Saftes, eher noch über die Quantität. Jedenfalls aber lässt sich aus ihrer Beschaffenheit erschliessen, ob das von den Zellen gelieferte Secret von seinem Entstehungsort in normaler Richtung eine freie Bahn einhält oder ob es die ihm sonst offenen Bahnen durchbrechen und auf andere Weise seinen Weg finden muss. Dadurch wird uns also indirect ein Maassstab an die Hand gegeben, der über geregelte oder behinderte Function des betreffenden Parenchyms entscheidet. Denn dass man dies mit den bis dahin gebräuchlichen Methoden nicht erkennen konnte, lehrten die Erfahrungen, die man beim Studium des Icterus gewonnen hat. Man sollte sich eigentlich darüber wundern, dass auf die Veränderungen der verschiedenen intercellularen Capillaren, denn solche werden wohl in fast allen drüsigen Organen zu finden sein, so wenig Gewicht gelegt wird, wie wohl sie uns doch die feinsten Schädigungen jeglichen Drüsenparenchyms anzeigen dürften, und es andererseits mit keinen grossen Schwierigkeiten verbunden ist, dieselben zur Darstellung zu bringen.

Auf Grund solcher Ueberlegungen war es wohl sehr naheliegend, ähnliche Untersuchungen, wie ich sie im Leberparenchym mit Erfolg angestellt habe, auch beim Pankreas zu pflegen, zumal ja noch immer die Frage, ob das Pankreas bei allen Fällen von allgemeiner Fettgewebs-

nekrose wirklich der primäre Sitz der Krankheit ist, offen steht. Ich fühlte mich deswegen bemüssigt, mir die Frage vorzulegen, ob in Fällen, wo es im Peritoneum zur Entstehung von sogenannten Fettgewebsnekrosenherden kommt, die Secretcapillaren irgendwie verändert erscheinen. Denn wenn wir uns vergegenwärtigen, dass es Hildebrand gelungen ist, nach Unterbindung des Ductus Wirsungianus obiges Krankheitsbild darzustellen, so dürfte schon a priori die Vermuthung berechtigter Weise auftauchen, ob nicht ähnliche Verhältnisse, wie wir sie hauptsächlich beim mechanischen Icterus beobachten konnten, auch hier bestehen.

II.

Bevor ich einige Details über die normalen Verhältnisse der Pankreassecretcapillaren vorbringen möchte, soll erwähnt werden, dass es in ganz gleicher Weise, wie bei den Gallencapillaren, leicht gelingt, mittelst meiner Methode die intercellulären Verzweigungen der Pankreasgänge zur Darstellung zu bringen. Da die Färbetechnik sich vollkommen mit der Darstellungsmethode der Gallencapillaren deckt, so kann ich mich auf meine früheren Arbeiten (17) berufen. Es scheint meine Methode überhaupt eine gewisse elective Wirkung gegenüber den verschiedenen inter- und intracellulären Capillaren der meisten tubulären Drüsen zu haben. Leider ist die Methode nur an menschlichen Organen mit Erfolg anzuwenden, denn ganz dasselbe Verfahren bei den verschiedensten Thieren (eine Ausnahme macht nur das Kaninchen) versucht, gab niemals so verlässliche Resultate, wie bei menschlichen Leichenorganen.

Der erste, welcher sich von der Existenz der Pankreassecretcapillaren ein klares Bild verschaffte, war Langerhans (18), indem es ihm gelang, durch Injection vom Ductus Wirsungianus aus Capillaren zu füllen. Sie erstreckten sich tief hinein in die Alveoli, und zwar bis zwischen die einzelnen absondernden Zellen, ohne aber, wie wohl man dies zu leugnen versuchte, sich zwischen den einzelnen Zellen bis zur Eigenmembran der Alveoli verfolgen zu lassen.

Saviotti (19) und Gianuzzi (20) scheinen, da sie vielleicht unter zu starkem Druck gearbeitet haben, eine viel beträchtlichere Ausdehnung der Capillaren, als man im Allgemeinen annimmt, gefunden zu haben, denn nach ihren Angaben sollen sich Capillaren auch noch zwischen der Membrana propria und den Drüsenzellen nachweisen lassen. Zu wie ganz ähnlichen irrigen Trugschlüssen führten Injectionsversuche bei der Beschreibung der Gallencapillaren! Das Verhalten dieser intercellulären Drüsengänge, so auch der des Pankreas fand den entscheidenden Abschluss erst dadurch, dass es gelang, mit färberischen Methoden die Capillaren zur Darstellung zu bringen. Dies ist hauptsächlich den Untersuchungen Ramon y Cayal's (21) zu verdanken, durch die die schon von Langerhans durch Injection in ihrer Ausdehnung ermittelten Bahnen der Pankreassecretcapillaren bestätigt wurden. Es zeigte sich nämlich, dass sich vom centralen Lumen eines jeden Alveolus aus Aeste zwischen den einzelnen Zellen verbreiten. Interessant ist, dass diese intercellulären Gänge nur soweit gegen die Membrana propria vordringen, als der Saum

der sogenannten körnigen Innenzone reicht. Von dieser wissen wir, dass sie sich im Hungerzustand stark verbreitet, dagegen während der Verdauung sich gleichsam aufzehrt und somit ganz schmal erscheint, so dass die homogene Aussenzone, die im Hungerzustand kaum zu sehen ist, deutlich hervortritt.

Ich glaube wohl als Erster den Versuch unternommen zu haben, die Secretcapillaren des menschlichen Leichenpankreas auf tinctoriellem Wege darzustellen, wobei ich nicht erst auf die Vorzüge meiner specifischen Färbemethode aufmerksam machen will, besonders wenn man bedenkt, dass weder das Golgiverfahren, noch die Injectionsmethode sich zum Studium pathologischer Processe im menschlichen Pankreas eignen können.

Untersuche ich nun nach meiner Methode verfertigte Schnitte, und zwar Serienschnitte aus einem Pankreas, das von einem normalen Menschen stammte, der auf der Höhe der Verdauung einem Suicid erlag, so finde ich, dass, wenn von einem grösseren, noch mit hohen Epithelien besetzten Pankreasgang ausgegangen wird, sich gegen den Alveolus zu die Epithelien des Ganges verflachen, so dass es bereits schwierig erscheint, die Grenzen zwischen den einzelnen Zellen zu erkennen. Dann ist man den endlichen capillären Verzweigungen des Secretganges zwischen den eigentlichen secernirenden Drüsenzellen bereits sehr nahe. Jene sich noch verzweigenden feinsten Gänge mit abgeplattetem Epithel werden, da sie sich schon unmittelbar in Alveoli auflösen, von Ebner als Schaltstücke bezeichnet. Der Uebergang dieser Schaltstücke in die eigentlichen Alveolargänge erfolgt unter Bildung sogenannter centroacinöser Zellen, worauf erst die Abspaltung der intercellulären Capillaren beobachtet werden kann. Meist findet sich auch hier, ähnlich wie bei den Gallencapillaren, der Uebergang zwischen Schaltstück und Capillaren durch eine ampullenartige Anschwellung gekennzeichnet, von wo aus sich einerseits trabeculäre Capillaren, welche uns gleichsam den Weg für den weiteren Verlauf der Tubuli anzeigen, anderseits die intercellulären Verzweigungen verfolgen lassen.

Bezüglich der Membrana propria sind die Beschreibungen nicht ganz eindeutig, indem einzelne Autoren sie leugnen, viele andere Forscher sich für ihre Existenz bestimmt einsetzen. Näher wurde sie beschrieben von Latschenberger (22) und Podwyssozky (23). Beide beschreiben dieselbe als ein Netz von Bindegewebsfäserchen, welches in innigstem Zusammenhang mit dem periacinösen Bindegewebe stehen soll; auch liess sich constatiren, dass diese Zellen mit dem Alveolus selbst sich verbinden, ganz besonders mit den centroacinösen Zellen. Nach den neuesten Untersuchungen, die wohl grössten Theils von Ebner (24) selbst auszugehen scheinen, und in seinem Handbuch vertreten werden, kann man sagen, dass um jeden Alveolus herum sich eine Membrana propria finden lässt, die aber nicht den Epithelien direct anliegt, sondern von sogenannten Korbzellen, die unter einander in Verbindung stehen, gebildet erscheint. Auch kann man an der Membrana propria Aenderungen, und zwar je nach dem verschiedenen physiologischen Functionszustand des Pankreas, beobachten: so liess sich nachweisen, dass zur

Zeit der Secretion die Korbzellen viel deutlicher hervortreten, und sich der ganze Alveolus durch Vorwölbungen und Einkerbungen an der Peripherie auszeichnet.

Was nun meine eigenen Untersuchungen betrifft, so kann ich mich fast vollkommen den Beschreibungen v. Ebner's anschliessen. Ich möchte nur hervorheben, dass sich nach meiner Methode die intercellulären Capillaren nicht so wie die Gallencapillaren nach Art fingerförmiger Fortsätze zwischen den Zellen verfolgen lassen, sondern dass es vielmehr den Anschein hat, als ob die vom trabeculären Gang sich abzweigenden Seitenäste seitlich comprimirt werden würden; wenigstens glaube ich die Bilder: trichterförmige Vertiefung mit feinsten, meist nur einfach contourirten, linienartigen Ausläufern zwischen den Zellen in dem gedachten Sinne deuten zu müssen. Dass es sich bei letzteren blos um gewöhnliche Zellgrenzen handeln könnte, glaube ich aus dem Befunde, dass sich die einfach contourirten Ausläufer gegen die Membrana propria zu häufig theilen und unter Bildung einer kleinen Ampulle ihre doppelten Contouren verrathen, verneinen zu müssen. Auch beweisen dies die später zu beschreibenden Befunde an pathologischen Pankreasfällen.

Auf Grund dieser Beschreibung wird uns der Durchschnitt durch einen trabeculären Gang und seine intercellulären Fortsätze nur zu häufig das Bild eines Morgensternes darbieten; wenn trotzdem an Stelle des einen oder anderen zackenförmigen Fortsatzes, der gar nicht tief zwischen die Zellen hineindringt, sich etwa eine fingerförmige Ausbuchtung zeigen sollte, so wird dieselbe meist als ein kurzes Stück des der Länge nach getroffenen trabeculären Ganges aufgefasst werden können, insbesondere dann, wenn senkrecht zu ihrem Verlauf Zellen palissadenförmig aufsitzen. —

Höchst interessant ist, dass die Secretcapillaren im hungernden Zustand (ich wählte dazu Präparate, die von an Inanition in Folge von Oesophaguscarcinom Verstorbenen stammten) viel weiter gegen die Membrana propria zu sich verfolgen lassen, da sie in viel längerer Strecke die doppelte Contour bewahren und so in dieser Form noch am ehesten sich intercellulären Gallencapillaren vergleichen lassen. Bezüglich des Verhaltens der sogenannten inneren Körnerschichte kann ich die Erfahrungen, die grössten Theils am thierischen Pankreas gemacht wurden, vollkommen bestätigen, nachdem mittelst meiner Färbungsmethode sich an der Zelle ebenfalls eine innere und äussere Zone unterscheiden lässt. Es zeigt sich nämlich ganz deutlich, dass im Hungerzustand die innere Zone viel breiter erscheint, und der Kern ganz an die Peripherie gedrückt wird. Da die innere Schichte meist ungefärbt erscheint, haben die Durchschnitte durch die einzelnen Alveoli das Aussehen, als wären die sie auskleidenden Zellen herausgefallen; doch der feine Saum um die einzelnen Zellen herum verräth uns ihre Existenz.

Wenn man von einer Membrana propria spricht, so hat man die Vorstellung, dass es sich um eine structurlose Membran handeln müsse, auf der die einzelnen Zellen wie auf einer festen Unterlage aufgebaut und dadurch zu einem festeren Complexe vereint werden. Beim Pankreas versteht man unter Membrana propria ein Gefüge eines förmlichen

Geflechtes von Fasern, nebst einer wirklichen festen Membran. Jedenfalls aber lässt sich zwischen der eigentlichen Membran und den Drüsenzellen noch ein Raum nachweisen, der auch unter physiologischen Zuständen vorzufinden ist, und in welchem die sogenannten Korbzellen in Form jenes Fasergeflechtes ausgebreitet erscheinen, so dass man von einem eigentlichen Aufsitzen der Zellen auf der Membrana propria nicht sprechen kann. Es ist nur auffällig, dass R. Heidenhain die secernirenden Schläuche durch Hervorwölbungen und Einkerbungen ihrer Membrana propria gegenüber den ruhenden kennzeichnete. Mir kam vielmehr vor, dass zur Zeit der Verdauung das Spatium zwischen Zelle und der eigentlichen ganz und gar unveränderten Membrana propria sehr deutlich sichtbar wurde, und in demselben sich die Korbzellen deutlich und so schön entfalten, dass sie förmlich den Drüsenzellen entsprechende Vorwölbungen vortäuschen. In der Hungerperiode dagegen kann ein dichtes Aneinanderliegen der Zellen an die Membran constatirt werden, wodurch die Korbzellen fast ganz verschwunden zu sein scheinen, in der That aber sich durch ihre Kerne verrathen. Die Aneinanderlagerung ist zu dieser Zeit eine so innige, dass man wirklich verleitet werden könnte, von einer gewöhnlichen Membrana propria zu sprechen.

Natürlich muss ich bemerken, dass diese Bilder, wie ich sie jetzt beschrieben habe, von menschlichen Pankreaspräparaten gewonnen wurden, wobei selbstverständlich voraus gesagt werden muss, dass die einzelnen Verdauungsperioden nicht so bestimmt fixirt sein können, wie es durch das Experiment erzielt werden kann.

Jedenfalls glaube ich aber mit grosser Sicherheit angeben zu können, dass im menschlichen Pankreas ganz ähnliche Verhältnisse obwalten, wie ich sie in der Leber kennen zu lernen Gelegenheit hatte. Das heisst, dass sich auch im Pankreas um die Drüsenzellen herum ein Spalt findet, der schon physiologisch verschiedene Dimensionen darbieten kann.

Man könnte verleitet werden, in den Korbzellen ein Analogon der Kupffer'schen Zellen zu erblicken, wonach den periacinösen Räumen des Pankreas die Bedeutung von Lymphräumen zuzumessen wäre. Dass ich, auf Grund des angewandten Färbeverfahrens, die Secretcapillaren des Pankreas in Parallele stellen möchte mit den Gallencapillaren, habe ich bereits erwähnt.

III.

Ich habe mich im Vorhergehenden deshalb so für die normale Beschaffenheit der Pankreassecretcapillaren interessirt, weil, wie ich schon gesagt habe, dieselben in der Pathologie des Pankreas kaum irgend welche Berücksichtigung finden, und doch sind sie ganz besonders geeignet, bei Secretionsanomalien betheiligt zu erscheinen und in dieser Hinsicht vielleicht Aufklärung zu schaffen. Deswegen fühlte ich mich veranlasst, bei Fällen von Fettgewebsnekrose, den Versuch zu machen, die Veränderungen der Secretcapillaren zu studiren und zwar mit der, wie ich glaube, berechtigten Zuversicht, Anhaltspunkte zu gewinnen,

welche sowohl für die Genesis der Veränderungen im Pankreas selbst, als auch für das gesammte Symptomenbild der Fettgewebsnekrose zu verwerten wären.

Wenn man unter Pankreasfettgewebsnekrose ein Krankheitsbild versteht, bei welchem es neben Veränderungen im Pankreas zu Nekrosenbildung in der Umgebung dieser Drüse kommt, so glaube ich für das Studium des anfänglichen Stadiums folgenden Fall als besonders geeignet hinstellen zu können:

Eine 28 Jahre alte Frau litt bis zur Aufnahme ins Spital bereits seit langer Zeit an den Erscheinungen eines Ulcus ventriculi.

Bei der Aufnahme findet sich ein grosser Magen, der nach geringster Nahrungsaufnahme starke peristaltische Bewegungen erkennen liess. Die zur Linderung der Beschwerden der Patientin empfohlene Gastroenterostomie gelingt. 14 Tage nachher stellten sich neben den Erscheinungen einer Pneumonie, leichte peritoneale Reizerscheinungen ein. Während vorher niemals im Harn Zucker beobachtet wurde, wurde in den letzten beiden Tagen neben geringer Polyurie 1 pCt. Zucker nachgewiesen. Aus dem höchst interessanten Obductionsbefund greife ich bloss die interessirenden Verhältnisse heraus: Die Section des Kopfes und der Brusthöhle ergiebt nichts Auffälliges. Die Lage der Unterleibseingeweide ist insofern verändert, als eine 12 cm von der Flexura duodenojejunalis entfernte Jejunumschlinge durch eine Oeffnung beiläufig in der Mitte des Mesocolon transvers. hindurchgezogen und durch eine circuläre Naht mit der hinteren Magenwand verbunden erscheint. Milz grösser, Pulpa weich. Nebennieren und Nieren zeigen keine Veränderung. Im Magen röthlich gefärbter Inhalt. Wandung stark verdickt. Am Rande der Communicationsöffnung mit dem Darme ist die Schleimhaut stark gefaltet und geröthet. Der Pylorus durch eine leichte Einschnürung erkennbar; gleich hinter dem Pylorus verengt sich das Duodenum trichterförmig, und findet sich an der hinteren Wand des oberen Querstückes des Duodenums eine runde, 2 cm grosse Narbe mit sehr steilen Rändern, von denen radienartige Narben gegen den Pylorus und gegen die Umgebung ziehen. Das übrige Duodenum gehörig weit. Seine Schleimhaut sehr blass. Das Pankreas in der Weise verändert, dass der Kopfabschnitt mit Narbengewebe überdeckt wird, und von demselben Narbenstreifen in das umliegende Bindegewebe ziehen. Ductus Wirsungianus ist im Schwanzabschnitt eng, wird gegen den Kopf zu recht weit, und mündet dann stark verengt unterhalb der Ulcusnarbe in das Duodenum. Der Gang selbst ist von einer dunklen, blutigen Flüssigkeit erfüllt. Pankreasgewebe ist grobkörnig, sonst gewöhnlich gefärbt. Im Schwanzabschnitt einzelne weisslich gefärbte Stellen, die gegen die Umgebung sich nicht scharf abgrenzen lassen. I n d e r N ä h e d e s P a n k r e a s u n d b e s o n d e r s a n s e i n e m u n t e r e n R a n d e e i n z e l n e w e i s s l i c h g e l b v e r f ä r b t e n e k r o t i s c h e S t e l l e n, d e s g l e i c h e n i n d e r G e g e n d d e s r e c h t e n o b e r e n N i e r e n p o l e s. Vena lienalis durchgängig, ebenso die Pfortader. Leber gross, brüchig, dunkelbraun. Im Darmcanal normaler Inhalt. Die Diagnose lautete: Stenosis duodeni in

parte transversali ex ulcere chronico; cicatrix progrediens ad caput pancreatis cum stenosi partis capitis duct. Wirsung. Necrosis pancreatis multiplex incipiens.

In dem eben beschriebenen Fall handelt es sich offenbar um eine nur sehr gering ausgesprochene Form von Pankreasfettgewebsnekrose, der übrigens noch am meisten an das Bild der Fettgewebsnekrose erinnert, das Hildebrand experimentell durch Unterbindung des Ductus Wirsungianus gewonnen hat.

Bei Untersuchung des Pankreas dieser Leiche sowohl mittelst des Hämatoxylin-Eosinverfahrens, als auch nach meiner Methode, ergaben sich folgende histologische Veränderungen: die Läppchenzeichnung ist im Allgemeinen noch vollkommen erhalten, auch das Bindegewebe ist an vielen Stellen nur sehr wenig sichtbar, nur da und dort um einzelne Läppchen herum erscheint es massiger; letztere Erscheinung ist besonders auffällig bemerkbar um jene Läppchen, welche im Centrum nicht mehr so schöne Kernzeichnung darbieten, oder ganz besonders um jene Zellcomplexe herum, welche bereits Zeichen ausgebildeter Nekrose verrathen. An einzelnen grösseren Zellcomplexen lässt sich nachweisen, dass das Bindegewebe nicht mehr rein annulär sich zeigt, sondern bereits beginnt radienförmig gegen das Innere vorzudringen. In demselben Maasse erscheinen die Spatien zwischen den einzelnen Tubuli weiter, wodurch letztere besser hervortreten. Auch lässt sich an diesen Stellen noch nachweisen, dass nicht nur eine Vermehrung der bindegewebigen Elemente den grösseren Abstand zwischen den einzelnen Tubuli bewirkt haben, sondern dass auch die Zwischenräume zwischen Drüsenzellen und Membrana propria klaffender erscheinen, was im Vergleich mit Alveolis im Bereich der gewöhnlichen unveränderten Parthien auffällt.

Bei weiterer Durchforschung fällt es auf, dass einzelne Läppchen vollkommen schöne Kerne und Protoplasmafärbung zeigen, andere wieder eine solche ganz und gar vermissen lassen, in welch' letzteren Fällen nur zu häufig das Centrum der einzelnen Läppchen am schwersten betroffen ist. In einzelnen anderen Läppchen ist ein Uebergang von Nekrose in noch erhaltenes Drüsengewebe sehr leicht zu constatiren, wobei eine scharfe Abkapselung durch Bindegewebszüge noch fehlt. Eine Täuschung ist vielleicht möglich, wenn man die interlobulären Bindegewebszüge als umgebende Hüllen von Nekrosen ansieht. Wenn ich auf das gegenseitige Verhältniss der Zellen untereinander, soweit es sich mit gewöhnlichen Methoden studiren lässt, eingehe, so kann ich finden, dass die Zellen im Bereich der normalen Läppchen gehörig erscheinen, dass dagegen in den nekrotischen Parthien sich eine starke Dissociation zeigt, die besonders deutlich hervortritt an Läppchen mit Uebergängen von noch etwas erhaltenem Parenchym in eigentlich schon fertige Nekrosen.

Gehe ich nun zur Beschreibung der nach meiner Methode gefärbten Präparate über, so kann ich vor allem die äusserst gelungene Färbung der Secretcapillaren auch in diesem Fall constatiren. Sofort fällt auf, dass das gesammte Secretcapillarsystem enorm erweitert erscheint. Berücksichtigt man weiter, dass auch die Räume zwischen

Zellen und Membrana propria viel breiter erscheinen, so wundert man sich nicht, wenn man die einzelnen Drüsenzellen gleichsam zusammengedrückt sieht. Die Capillaren selbst, die sich im normalen Pankreas als feinste zum Theil zusammengepresste Gänge darbieten, erscheinen hier wie gebläht, förmlich ausgespritzt. An vielen Stellen lassen sich von einem trabeculären Gang aus fingerförmige Fortsätze zwischen die Zellen hinein verfolgen, die meist auch an ihren distalen Enden wieder erweitert erscheinen und auch viel näher an die periphere Zellgrenze heranreichen, als dies von Bildern normaler Secretgänge her bekannt ist. An ebenso reichlichen Stellen hat man jedoch den Eindruck, dass die trabeculären Gänge sich auf Kosten der intercellulären Capillaren ausgebreitet hätten, wodurch es eben zur zahlreichen Ausbildung oben erwähnter varicöser Ampullen kommt. Wenn man noch berücksichtigt, dass die Contouren aller Capillaren einen gleichsam gespannten und gezerrten Zustand zeigen und sich oft noch ausbuchten, so muss man, unter Hinzurechnung der anderen bereits erwähnten Veränderungen, nämlich der Erweiterung der Capillaren und trabeculären Gänge, annehmen, dass im Bereich dieses Capillarsystems ein ganz beträchtlicher Druck durch Stauung bestehen muss.

In den nekrotischen Bezirken ist vor Allem die schon erwähnte Dissociation der Zellen noch viel besser zu erkennen; trotzdem gelingt es noch sehr leicht, die der allgemeinen Nekrose gegenüber scheinbar besser Stand haltenden, weil sich noch gut färbenden Secretcapillarwandungen zu verfolgen, wobei man auch hier den Eindruck gewinnt, dass hierselbst sehr starker Druck im Pankreasgangsystem bestanden haben muss. Das Wichtige aber ist, dass an zahlreichen Stellen, nebst kräftig ausgeprägter Dilatation, sehr deutliche Communicationen der Secretcapillaren mit den um die Zellen herumliegenden Räumen constatirt werden können, und zwar nicht nur in Form einfacher Trichterbildung, wie ich sie in der Leber bei der Pathogenese des Icterus beschrieben habe, sondern auch mittelst weiter, unter Lossprengung einzelner Zellen erfolgter, klaffender Communicationsöffnungen.

Während letztere Erscheinungen besonders an den Uebergangspartbien von noch verhältnissmässig gut erhaltenen Stellen gegen die Nekrosen zu, zur Beobachtung gelangen, findet man in den eigentlichen Nekrosen Häufchen dicht aneinander liegender Drüsenzellen, die ohne irgend welche Ordnung, wie zusammengewürfelt, erscheinen, so dass man nicht einmal mehr den Verlauf der vorhandenen Tubuli verfolgen kann. Nach Erhebung eines solchen Befundes muss man sich vorstellen, dass dem Pankreaszellsecret reichlich Gelegenheit geboten ist, sich aus seinen Bahnen zu ergiessen und kraft seiner verdauenden Wirkung sein Auflösungsvermögen zu entfalten, wobei ihm die überdiess aus ihrem Zusammenhange gelösten und deswegen in ihrer Lebensfähigkeit beeinträchtigten Zellen verfallen und unausbleiblich der Nekrose entgegengehen dürften. Wenn man nun weiterhin berücksichtigt, dass an der Peripherie ausgesprochener Nekrosen noch sehr schöne Erweiterungen von

Secretcapillaren mit weniger reichlicher Abspaltung von Zellen zu sehen sind, und dass aber, je weiter man gegen das Centrum zu kommt, desto vorgeschrittenere Veränderungen angetroffen werden, so dürfte der Schluss gewiss gerechtfertigt erscheinen, dass der Prozess der Nekrose nicht an der Peripherie des betroffenen Läppchens beginnt, sondern eher vom Centrum ausgeht und nach der Peripherie fortschreitet.

Bevor ich in der Pathogenese der Pankreasfettgewebsnekrose weiter schreite, möchte ich mir erlauben, über einen anderen einschlägigen Fall zu berichten:

Ein 50 Jahre alter Gastwirth wird in schwer somnolentem Zustand ins Spital gebracht. Der Mann hatte schon längere Zeit vor Eintritt ins Krankenhaus über kolikartige Schmerzen in der Magengegend zu klagen gehabt; 2 Tage vor Eintritt ins Spital soll er plötzlich erkrankt sein, und zwar unter heftigsten Schmerzen in der Magengegend, wozu noch Stuhlverstopfung hinzutrat; das Abgehen von Winden war unmöglich; dabei öfteres Erbrechen gallig aussehender Massen.

Der sehr kräftig gebaute und sehr gut genährte Mann war etwas somnolent, zeigt tiefe Athmung, dabei rasch verlaufenden Verfall der Kräfte, Facies peritonealis; Lunge und Herz zeigen normale Verhältnisse. Zwerchfellstand 4. Rippe. Abdomen stark meteoristisch vorgetrieben, Leberdämpfung 2 Finger breit. Starke Schmerzhaftigkeit rechts oberhalb des Nabels; ausserdem Empfindlichkeit des ganzen Abdomens. Vom Rectum nichts Abnormes zu tasten. Eiweissprobe im Harn positiv, kein Zucker. Bei der Laparotomie werden das vorliegende Peritoneum und die Dünndarmschlingen normal gefunden. Bauchhöhle besonders in den tiefer liegenden Partien erfüllt von einer serösen, schwärzlich, i. e. blutig gefärbten Flüssigkeit. In der Gegend des Foramen Winslowii erscheint die Flüssigkeit besonders reichlich, daselbst dieselbe dunkel hämorrhagisch gefärbt. Pankreas fühlt sich bei Betastung als ein harter, zur Mesenterialwurzel reichender, stark hämorrhagisch infiltrirter Strang an. Nach Durchtrennung des Omentum majus Magenrevision mit nachfolgender Bauchnaht. Die Pulsfrequenz steigt nach der Operation zu unzählbarer Höhe; starke Dyspnoe —; Exitus 10 Stunden post operationem.

Hier sei nur das Protokoll der Obduction des Bauches erwähnt: Peritoneum ausserordentlich fettreich, desgleichen das Netz und das Mesocolon, sowie die übrigen Mesenterien. Ersteres sowie sämmtliche Darmschlingen unter einander und mit der Bauchwand durch Exsudat verklebt; das Peritoneum dunkel gefärbt, da und dort pigmentirt. Nach Verlagerung des Dünndarmes rechts aus der Bauchhöhle bemerkt man, dass das Fett des Mesocolon transversum und der Wurzel des Dünndarmmesenteriums von reichlichen kleinen, rundlichen, streng umschriebenen nekrotischen Stellen durchsetzt ist. Das Lig. gastro-colicum colossal fetthaltig und auch von solchen Nekrosen durchsetzt. Ausserdem zeigt es über der Mitte des Colon transversum eine rundliche Oeffnung, durch die man sofort in den Raum hinter dem Magen gelangt. Er ist ausgeweitet und mit dunklen blutigen Klumpen, schwärzlichen Gewebsfetzen und nekrotischen Fettmassen gefüllt. Solche Massen haften

überdies dem Pankreas in seiner ganzen Länge an, so dass nach Rechtslagerung desselben es einerseits voluminöser, und andererseits bis auf geringe Reste im Kopf und Schwanzabschnitt in eine schwarze, zunderartige, leicht zerreibliche Masse umgewandelt erscheint, an der man nur mit Mühe noch die Läppchenformation erkennen kann. Die erkennbaren Reste des Pankreas im Kopf und Schwanzabschnitt zeigen homogenes, lachsfleischfarbiges Gewebe mit kleinen Nekrosen untermengt. Die Vena lienalis mit wandständigen, zum Theil erweichten Thrombenmassen erfüllt, und einmündende Zweige, namentlich in der Schwanzhälfte, bis ins Pankreas hinein thrombosirt. Die Arteria lienalis und ihre Verzweigungen durchgängig und höchst geringgradig in ihrer Wandung verdickt. Der Ductus Wirsungianus seiner ganzen Länge nach durchgängig und gewöhnlich weit. Ductus choledochus etwas weiter, desgleichen der Ductus cysticus und die sonst mit reichlichen Gallenconcrementen gefüllte Gallenblase. Die Vena portae gewöhnlich weit. Die Leber grösser, hart, brüchig, homogen und lehmfarben. Nieren in reichliches Fettgewebe eingehüllt. Milz etwas geschwollen, weich, brüchig; Pulpa reichlich, grauroth gefärbt. Darm und Genitale ohne weitere Veränderungen.

Diagnose: Haemorrhagia et Necrosis pancreatis; Peritonitis, Necroses multiplices peritonei.

Im Gegensatz zum ersten Fall, in welchem man vielleicht geneigt sein könnte, die Stenosirung des Ductus Wirsungianus mit den verschiedenen Nekrosen in ätiologischen Zusammenhang zu bringen, und in welchem die Veränderungen in und um das Pankreas herum sicher nicht als zufällige Sectionsbefunde aufzufassen sind, handelt es sich im vorliegenden Fall um jene seltenere Krankheitsform, bei der man sich weder auf Grund makroskopischer noch mikroskopischer Untersuchungen irgend eine sichere Vorstellung über die Entstehung und das Wesen dieses rasch zum Tode führenden Processes bilden kann. Trotzdem muss man geneigt sein, in den schweren Veränderungen am Pankreas und im Peritoneum die muthmaassliche Todesursache zu erblicken.

Ich habe absichtlich —, und ich gehe da von der Ansicht aus, dass die verschiedenen Formen von Pankreasfettgewebsnekrose, ob ausgedehnt oder blos sich auf das Pankreas und dessen nächste Nachbarschaft erstreckend, bis zu einem gewissen Grade ätiologisch verwandt sind —, mich bemüht, vorhin an erster Stelle einen, in seiner Entstehung vielleicht klareren Fall anzuführen, um mich in einem anderen Falle mit ähnlichen, zum Theil gleichen mikroskopischen Veränderungen, an ihn und seine Aetiologie erinnern zu können.

Es wurden den verschiedenen Partien des grossen hämorrhagischen Gewebsklumpens, in welchem, wie bereits im Sectionsbefund erwähnt, das ganze Pankreas aufgegangen war, Stücke zur histologischen Untersuchung entnommen, hauptsächlich aber jene Stellen berücksichtigt, woselbst man noch ziemlich erhaltenes Pankreasparenchym vermuthen konnte. Insbesondere eigneten sich hierzu allerdings nur kleine Partien im Kopf und Schwanzabschnitt des Pankreas.

Ich beginne aber doch mit der Darstellung von Schnitten, die aus den makroskopisch am schwersten veränderten Partien gewonnen wurden.

Da fallen sofort die ausgedehnten Nekrosen auf, die zum grössten Theil homogen beschaffen einerseits sich gegen Bezirke verfolgen lassen, in welchen noch zahlreiche rothe Blutkörperchen zu erkennen sind, andererseits an Gewebsmassen angrenzen, wo zwar bereits vollständiger Zellzerfall stattgefunden, jedoch noch eine leichte acinöse Zeichnung die frühere Anwesenheit von Pankreasgewebe verräth. Zwischen den einzelnen, nicht scharf abgrenzbaren Nekrosen stösst man auf grosse, meist kreisrunde Hohlräume, welche den Anschein haben, an Stelle der Fettzellen getreten zu sein. Eingefasst werden diese Gebilde von einem dunkel gefärbten blauen Ringe (Hämatoxylin-Eosinfärbung), so dass sie uns sofort an jene Gebilde erinnerten, die bereits von Balser gebührend berücksichtigt, und nach ihm als Balser'sche Fettringe bezeichnet wurden. In den grossen kreisförmigen Räumen fand ich nun, und zwar nur in Präparaten, die nach meiner Methode (also mit der Gliabeize) vorbehandelt und nachher in gewöhnlicher Weise mit Hämatoxylin-Eosin nachgefärbt wurden, der inneren Contour der Balser'schen Fettringe aufsitzend, einen Saum feinster grünbrauner Krystalle. Es ist dies kein neuer Fund, denn, wie bekannt, hat Benda (26) die grosse Affinität des Kupferacetates gegenüber den Fettsäuren nachweisen können, und diese Methode sowohl zu mikro- als auch makroskopischen Zwecken, besonders beim Studium der im Pankreas so häufigen Nekrosen empfohlen, so dass er dieser Methode in zweifelhaften Fällen sogar eine diagnostische Bedeutung zumessen konnte. Solche feinste Krystalle sowohl in Drusenform als auch einzeln angeordnet, findet man auch zwischen den kreisrunden Hohlräumen, woselbst nur zu häufig grosse Mengen theils veränderter, theils vollkommen erhaltener rother Blutkörperchen nachweisbar sind; nirgends jedoch zeigen sich Ansammlungen von zahlreichen weissen Blutkörperchen, noch sonst Zeichen, die auf eventuelle entzündliche Veränderungen schliessen liessen.

In nur wenigen Stücken des Pankreas (Kopf- und Schwanzabschnitt) gelingt es, Stellen ausfindig zu machen, in deren Schnitten noch schöne acinöse Zeichnung, also noch verhältnissmässig gut erhaltenes Pankreasparenchym nachgewiesen werden kann. Hierselbst lässt sich aber doch erkennen, dass kaum ein Acinus ohne Veränderungen sich darbietet. Durchweg ist in denselben eine extremste Dilatation der Secretcapillaren zu erkennen, und nur zu reichlich finden sich tief in die Acini hineinragende Spalten und Risse, die den Acinus gleichsam in zwei bis mehrere Theile zerlegt haben. — Ich wählte bei dergleichen Untersuchungen absichtlich, um mir den Vorwurf, eventuelle Trugbilder erzeugt zu haben, zu ersparen, meist nicht gar zu dünne Schnitte. Oft empfängt man dabei den Eindruck, dass ein Acinus förmlich auseinander gesprengt worden wäre, und darauf die Trümmer wieder zusammensintern würden, so dass die keilförmigen Zellen, häufig ganz ohne Ordnung, wieder aneinander zu liegen kommen. Man wird in der Ansicht, dass gleichsam ein im Secretcapillarsystem bestehender übergrosser Druck Ursache dieser Dissociation der Acini und ihrer Zellen gewesen sein dürfte, noch mehr bestärkt, wenn man die die trabeculären Secretcapillaren ersetzenden weiten Ampullen sieht, die von ganz und gar plattgedrückten Zellen

umrandet sind und sich schon bei kleinster Vergrösserung bemerkbar machen. Der Uebergang von solchen Parthien, wo zwar noch Parenchym mit allerdings schon schweren Veränderungen erkennbar ist, in immer mehr und mehr nekrotisches Gewebe ist so allmählich, dass man sich wieder kaum der Ansicht verschliessen kann, dass der ganze nekrotische Process seinen Anfang mit solchen kleinsten acinösen Nekrosen genommen, an welchen wir noch gut erkennen können, dass sie sicher durch ein Zerreissen der Secretcapillaren in Folge einer übermässigen Stauung des Secretes entstanden sein müssen. Wenn es an irgend einer Stelle zur Erweiterung im Capillarsystem gekommen ist, und es auch in weiterer Folge zum Einreissen seiner Wandungen kommt, so muss man folgerichtig annehmen, dass sich das gestaute Secret zwischen und um die Zellen herum ergiesst. Wenn man andererseits bedenkt, dass durch das Zerreissen und Absprengen von Zellen und auch ganzer Zellhaufen reichliches Material für die verdauende Wirksamkeit der Secrete geboten wird, so ist es einleuchtend, dass auf diese Weise alsdald circumscripte Nekrosen entstehen können. Dies um so sicherer, als man annehmen kann, dass die Risse gegen die Tubuli weiter vordringen, die nicht abgesprengten Zellen noch weiter Secret produciren können, und dieses, da es in normaler Richtung nicht abfliessen kann, sich weiter anstaut.

Eine weitere Frage ist nun die, wie verhält sich bei diesen Abspaltungsvorgängen der Zellen die Membrana propria? Wird diese ebenfalls, um die Ausbreitung der Nekrosen nicht zu begrenzen, auch zerstört, oder haben wir Anhaltspunkte für das Gegentheil? Aus den histologischen Bildern kann man wohl erkennen, dass, obwohl an manchen Stellen die acinöse Zeichnung vollkommen verstrichen ist, trotzdem noch Trümmer von Pankreaszellen gleichsam wie in einem Korb zusammengehalten werden. Daraus möchte geschlossen werden, dass die Membrana propria die Ausdehnung der Nekrosen einschränken, und sie selbst dem verdauenden Einfluss des Pankreassaftes widerstehen könnte. Die Widerstandsfähigkeit der Membrana propria gegenüber den Nekrosen wird doch nur eine beschränkte sein, denn sonst könnte es kaum zu jenen ausgreifenden Zerstörungen kommen, wie wir sie bereits beschrieben haben. Weiterhin muss ich des Umstandes gedenken, dem zu Folge man an nicht vollkommen nekrotischen Stellen, also mit noch erkennbarem Pankreasgewebe und mit noch halbwegs erhaltener Acinuszeichnung, beobachten kann, wie da und dort zwischen Membrana propria und den eigentlichen Tubulizellen sich ganze Nester zerfallener Zellen angehäuft vorfinden. Es sind das offenbar durch den Druck des in Capillaren gestauten Secretes abgesprengte Drüsenzellen, die zu Häufchen zusammensintern. Diese Zellhäufchen, aus dem Zusammenhang mit den Acini gerissen, mögen nun nach jeder, also auch nach der dem normalen Secretstrom entgegengesetzten Richtung gedrängt und so auch an die Membrana propria gedrückt werden: das heisst so viel wie, dass auch die Membrana propria einem Druck ausgesetzt sein muss und dass sie auch einreissen, bezw. auf rein mechanischem Wege zerstört werden kann.

In Kürze zusammengefasst ergeben die histologischen Befunde: Durch stauendes Secret erweitern sich die Drüsengangscapillaren, die schliesslich einreissen und dabei eine Abspaltung von Zellen und Zellhaufen bewirken; dann Einpferchung und Zusammensintern von bereits losgelösten Zellen und Zellhaufen ausserhalb des Secretcapillarbereiches, aber anfänglich noch innerhalb des Gebietes der Membrana propria; endlich sofortige Nekrose der aus dem organischen Verbande gelösten Zellmassen. Diese Befunde führen zu dem Schlusse, dass die Nekrosen durch einen gestörten Secretionsverlauf entstehen, bei welchem der Pankreassaft, sich aus den normalen Bahnen ergiessend, neue Wege finden muss, wobei er mit Geweben, die in ihrer vitalen Dichte herabgesetzt sind (Membrana propria) und mit Zellmassen, die bereits ihre Continuität mit gehörig ernährten Elementen verloren haben, zusammentrifft und auf sie seine Fermentwirkung wirken lassen kann, wodurch die Entstehung der specifischen Pankreasnekrosen gegeben erscheint.

Benecke (9) hat in ähnlicher Weise seinen Anschauungen bezüglich der Entstehung einer Pankreasnekrose Ausdruck verliehen, indem er eine Schädigung des einen gewissen Bezirk versorgenden Gefässes annimmt.

Ich bin überzeugt, dass auf diese Weise Nekrosen entstehen können; jedoch glaube ich nicht, dass so entstandene Nekrosen über die von dem betreffenden Gefäss gesteckten Grenzen hinaus grössere Ausdehnung annehmen können. Auf Grund meiner histologischen Befunde kann ich mir nur vorstellen, dass nebst dem verdauenden Einfluss des Fermentes, sicher noch irgend ein mechanisches Moment, das die sich fortsetzende Wirkung dieses Einflusses begünstigt, zum Weiterschreiten einer schon gebildeten Nekrose nothwendig erscheint; denn dass ein solches Weiterschreiten durch gestörte Ernährung allein erfolgen könnte, glaube ich kaum als wahrscheinlich annehmen zu können. Um ein Analogon an einem anderen Organ anzuführen, dürfte der Vergleich mit der Niere geeignet erscheinen: Nach Unterbindung einer Nierenarterie erfolgt nur Nekrose, Harn wird nicht mehr erzeugt; anders bei Verlegung des Ureters, wodurch ebenfalls eine Einschmelzung des Organes erfolgt, und trotzdem Harnsecretion noch weiter anhält. Es erscheint daher möglich, dass einzelne Nekrosen, insbesonders im Pankreas, auf localer Ischämie beruhen dürften; jedenfalls aber wird denselben die Eigenthümlichkeit, auf die Nachbarschaft überzugreifen, fehlen.

Nun muss ich mir noch die Frage vorlegen, wie man sich im vorliegenden zweiten Falle das ursächliche Moment für die erwiesene Stauung des Secretes mit den vorher aufgezählten Begleiterscheinungen (Ectasie der Secretgänge und der Secretcapillaren, Riss letzterer, Diffusion des Pankreassecretes) und darnach die Entstehung der allerersten Nekrosen vorstellen kann, die dann schliesslich in solchem Maasse zugenommen, dass sie den Tod des Individuums herbeiführten. Ich will vorläufig nur zwei Vermuthungen in Erwägung gebracht haben. Entweder könnte

man annehmen, dass eine Pancreatitis chronica bestanden hat, in deren Verlauf es, ähnlich wie ich es bei der atrophischen Lebercirrhose zeigen konnte, zu bindegewebiger Abschnürung einzelner grösserer Secretgänge gekommen ist; oder eine grössere Blutung im Pankreas brachte es mit sich, dass die grossen Blutmengen dem laufenden Pankreassecret den Weg verlegt haben. Bei der ausgreifenden Zerstörung des Pankreas war für erstere Erwägung eine positive Grundlage nicht zu erbringen, weswegen die zweite Erwägung mehr Wahrscheinlichkeit beansprucht. Nicht unmöglich ist es, dass chronische Pankreatitis und Hämorrhagie, und zwar diese als Folge jener, zusammen als Ursache gewirkt haben. —

Nachdem ich hiermit versucht habe, die Bilder, die ich mittelst des histologischen Verfahrens gewonnen habe, zu deuten, und für die Pathogenese der Pankreasnekrosen zu verwerthen, möchte ich nochmals zu dem erst beschriebenen Fall zurückkehren, bei welchem es in Folge eines mechanischen Hindernisses zur Stauung des Pankreassecretes, zu Ectasie der Secretgänge und Capillaren und zu Riss letzterer gekommen ist, wonach das Pankreassecret die ihm natürlich zugewiesenen Bahnen verlassen musste und jene kleinsten Nekrosen in dem Pankreas und dem umliegenden Gewebe erzeugt hat. — Es drängt sich da die Frage auf, warum wir nicht in jedem Fall, wo es sich nachweisbar um Verschliessung von Drüsengängen des Pankreas handelt, Nekrosen des Pankreas und seiner Umgebung finden.

Die Antwort dieser Frage liegt in der Erledigung der Forderung, zu untersuchen, wie sich die anatomischen und histologischen Verhältnisse in jenen Fällen darbieten, in denen trotz eines mechanischen Hindernisses keine Fettgewebsnekrosen gefunden wurden. Entweder sollte es in diesen Fällen nicht zu den von uns früher beschriebenen Stauungserscheinungen im engsten Secretcapillarbezirke kommen, oder wenn doch, wie würde sich ein demgemäss positives Ergebniss mit den früher erwähnten Auseinandersetzungen vertragen?

Der folgende Fall erscheint mir für eine solche Untersuchung besonders geeignet:

Ein 25 Jahre alter Mann kommt mit der Klage, bereits seit mehreren Monaten icterisch zu sein, ins Spital. Da sich seine anamnestischen Angaben für die Diagnose eines lithogenen Verschlusses der gallenabführenden Wege verwerthen lassen, wird dem Pat. eine Operation anempfohlen. Während derselben zeigt sich, dass der Pankreaskopf durch einen grösseren Tumor ersetzt wird, von dem man voraussetzen konnte, dass er auch einen Druck auf den Ductus choledochus ausübt, weswegen die mächtig erweiterte Gallenblase durch eine Fistel mit dem Darm verbunden wird. — Pat., der die Narkose schon sehr schlecht vertragen hatte, stirbt 2 Tage nach der Operation.

Aus dem Obductionsbefund möchte ich blos das Obductionsergebniss der Bauchorgane hervorheben: Lagerung der Baucheingeweide nicht wesentlich verändert. Magen- und Darmcanal gebläht; in der freien Bauchhöhle etwas flüssiges und geronnenes Blut; dabei erscheint die obere Wand des Magens knapp vor dem Pylorus gegen die Gallenblase gelagert und mit ihr durch eine circuläre Naht verbunden. Milz mässig

gross, Kapsel gerunzelt, Gewebe weich, brüchig, Pulpa nur sparsam. Linke Niere stark fettumwachsen, eher etwas kleiner, Kapsel zart, leicht abziehbar, Oberfläche glatt; Gewebe hart, brüchig, etwas icterisch. Becken- und Kelchschleimhaut von fleckigen Ecchymosen durchsetzt. Rechte Niere so wie die linke. Das Mesocolon transversum in seinem Zwischengewebe von reichlichen Blutungen durchsetzt. Röthlich gefärbter, breiiger Chymus im Dünndarm, weiss gefärbte Fäces im Dickdarm, die zum Theil untermengt sind mit dunkel gallig gefärbten. Im hochgradig geblähten Magen schwarz gefärbter Inhalt. Pankreas in fettreiches Gewebe eingehüllt, seine Oberfläche körnig, und findet sich der Ductus Wirsungianus von seinem Schwanzabschnitt an bis zum Kopfe sehr stark, bis auf $1^1/_2$ cm, erweitert. Derselbe ist gefüllt mit klarem Schleim und reichlichen griesigen, sandigen und grösseren Concrementen. Dieser Zustand erstreckt sich bis in den Kopfabschnitt, dessen obere Partie in einen 5 cm grossen, kugeligen, cystitischen Tumor umgewandelt ist, der mit einem dunklen Blutklumpen vollständig ausgefüllt ist, dessen Innenfläche im Allgemeinen glatt, jedoch eigenartig gefeldert erscheint, wobei an derselben da und dort sich kleinste schlitzförmige Oeffnungen nachweisen lassen, in die man einen feinen Sondenkopf auf kurze Strecken einführen kann. Einzelne Zweige des Kopfabschnittes des Ductus Wirsungianus ziehen bis an die Innenfläche des cystischen Gebildes, ohne jedoch irgend wie mit demselben in Communication zu treten. Der Ductus choledochus ist in seinem duodenalen Abschnitte von links her nicht nur ausgebogen, sondern auch comprimirt und darüber mächtig erweitert. Dasselbe gilt vom Ductus cysticus und der Gallenblase, deren Wandung sehr verdickt und die an einer Stelle ihrer linken Wand durch eine Fistel mit dem oberen Antheil des Pylorus verbunden erscheint. Die Arteriae pancreatico-duodenalis, hepatica und mesenterica sind frei und ohne Beziehung zu dem cystischen Tumor. Die A. pancreatico-duodenalis zieht über die linke Seite des Tumors hin. Venen unbetheiligt, die Reste des Pankreasgewebes körnig und von kleinen Hohlräumen durchsetzt. Leber grösser, hart, brüchig, icterisch gefärbt.

Diagnose: Cystitis haemorrhagica capitis pancreatis cum compressione ductus Wirsungiani et duct. choledochi. Dilatatio duct. Wirsung. cum concretionibus; Atrophia pancreatis. Icterus e cholestasi.

Die histologische Untersuchung des eigentlichen Tumors, der ja blos als comprimirendes Hinderniss interessirt, kann ich übergehen und mich hauptsächlich den Resultaten einer solchen des eigentlichen Pankreasgewebes zuwenden. Die gewöhnlichen Hämatoxylin-Eosinpräparate lassen bereits eine schwere Schädigung des ganzen Parenchyms erkennen. Nicht nur, wie dies übrigens auf Grund des makroskopischen Befundes hin vorauszusetzen war, eine ausserordentlich reichliche Vermehrung des Bindegewebes, sondern auch die stark ausgeprägte Dissociation der Zellen in den noch erhaltenen Parenchyminseln liessen sofort die Vermuthung aufkommen, dass man auf ähnliche Verhältnisse stossen dürfte, wie man sie bei den beiden bereits früher beschriebenen Fällen kennen gelernt hat. Nur zu sehr wurde diese Vermuthung bestätigt, als nach meiner Methode gefärbte Präparate durchmustert wurden, in denen man

sich des genauen über den Verlauf der Secretcapillaren orientiren konnte: Sowohl an den grossen, als auch an den kleinen Secretgängen, ganz besonders aber im Capillarbereich, Ausbildung mächtiger Ectasien; an zahlreichen Stellen vollkommen auseinander gerissene Alveolarbezirke; ebenso viele Stellen, an denen Anhaltspunkte sich fanden für die Annahme, dass diese dissociirten Zellhaufen durch Stauung im Bereich der Secretcapillaren entstanden sind. Kurzum ganz gleiche Bilder, wie wir sie in den beiden ersten Fällen beobachten konnten, und doch ein gewisser und bestimmter Unterschied im Ausgang beiderlei Krankheitsbilder. —

Ich könnte noch über viele Fälle berichten, und zwar als Beispiele für beide Formen, das heisst also für Fälle, wo sich bei allgemeiner Pankreasfettgewebsnekrose ein ganz gleiches histologisches Bild nachweisen liess, wie in solchen, wo auch bei Behinderung im Abfluss des Pankreassecretes sich keine Erscheinungen von Fettnekrose zeigten. —

Ziehen wir also aus dem bis jetzt Beobachteten einen Schluss, so muss er dahin gehen, dass auf Grund pathologisch-anatomischer Befunde gefolgert werden kann, dass die reine mechanische Stauung im Gebiete des Pankreassecretcapillarsystemes mit Einrissen desselben und Extravasation des Secretes zu und um die abgesprengten Drüsenzellen und deren Haufen allein nicht genügen kann, um dieselbe unbedingt mit der Pankreasfettgewebsnekrose in ursächlichen Zusammenhang zu bringen.

Wir finden allerdings bei der kryptogenetischen Form der Pankreasfettgewebsnekrose, unter welcher ich jene Form verstehe, bei der makroskopisch auch nicht die geringsten Anzeichen einer vorangegangenen Stauung bestand, Erweiterung im Secretcapillarbereich; ausserdem können wir weiter Fälle vorbringen, wo bei bestehendem Hinderniss des Secretabflusses Erscheinungen einer Fettgewebsnekrose hinzugetreten sind; trotzdem aber muss darauf hingewiesen werden, dass es betreffs der Veränderungen der Pankreassecretgänge und -Capillaren gleiche Fälle giebt, ohne aber jedoch von Fettgewebsnekrose begleitet zu sein.

Man wird daher vor der Hand nur sagen können, dass die Stauung des Pankreassecretes und ihre Folgen in der Pathogenese der Pankreas- und Fettgewebsnekrosen gewiss eine wichtige Rolle spielen. Jedenfalls glaube ich, dass mit ihr und ihren Folgen gerechnet werden muss, nachdem Stagnation des Pankreassecretes in allen Fällen von Pankreas- und Fettgewebsnekrose beobachtet werden konnte. Ich bin daher geneigt, annehmen zu müssen, dass zu der Stauung und ihren Folgen im Pankreassecretcapillarsystem noch ein anderes Moment hinzutreten muss. Bis zu welchem Grade von Wahrscheinlichkeit sich diese Vermuthung steigern liess, sollen experimentelle Versuche beweisen. —

IV.

Wenn auch Langerhans zuerst versucht hat, durch Injection zerriebenen Pankreasbreies Nekrosen experimentell zu erzeugen und sich trotz nicht ganz eindeutiger Resultate bereits für die sogenannte Fer-

menttheorie aussprach, so gebührt doch vor allem **Hildebrand** das grosse Verdienst, die von **Langerhans** als naheliegend hingestellte Vermuthung, dass bei Pankreasfettgewebsnebrose das krankmachende Agens im fettspaltenden Secret des Pankreas selbst zu suchen sei, experimentell bewiesen zu haben; es gelang nämlich diesem Autor sowohl durch einfache Secretstauung, oder durch Combination mit Unterbindung der zu- und abführenden Blutgefässe, schliesslich auch durch blosses Ausfliessenlassen von Pankreassaft in die freie Bauchhöhle, Nekrosen sowohl im Pankreas selbst, als auch im umliegenden Fettgewebe zu erzeugen.

Waren allerdings diese Befunde von grösstem allgemeinen Interesse, so schienen dieselben doch noch nicht ganz geeignet, volles Licht in das Dunkel der Pathogenese der Pankreasfettgewebsnekrose zu werfen. Man sah sich, theils wegen der zahlreichen pathologisch-anatomischen Befunde, denen zu Folge sichere Stauung im Pankreassecretcapillarsystem nicht immer Fettnekrose mit sich bringt, theils wegen der häufigen nicht hinweg zu läugnenden Thatsache, dass sich in solchen Pankreasnekrosenherden Bakterien nachweisen liessen, immer wieder veranlasst, zu neuen Theorien zu greifen. Gerade die mikroparasitäre Theorie schien geeignet, an Werth zu gewinnen, da niemand geringerer als **Ponfick** (27) sich für sie sehr einsetzte.

Neue Anhaltspunkte glaubte man für die Aetiologie der Pankreasfettgewebsnekrose gewonnen zu haben, als **Hlava** (28) neues experimentelles Beweismaterial vorzubringen in der Lage war. Neben Experimenten, die zeigten, dass sowohl Absperrung der arteriellen und venösen Bahnen des Pankreas nicht immer den gewünschten Erfolg erzielten, studirte er auch die Frage, welche Rolle Bakterien bei der Aetiologie der Pankreasnekrosen spielen könnten, indem er vom Ductus Wirsungianus aus verschiedene Bakterienemulsionen in das Pankreas injicirte. Die grosse Anzahl völlig negativer Befunde veranlasste ihn, ebenfalls mit der Infectionstheorie zu brechen. Wegen des Umstandes, dass sich bei vielen Leuten, die dann später einer Pankreasfettgewebsnekrose unterlegen sind, lange Zeit hindurch Magenbeschwerden erkennen liessen, glaubt **Hlava** die Frage berücksichtigen zu müssen, ob nicht vielleicht der Magensaft wegen seines Salzsäuregehaltes bei der Pathogenese beschuldigt werden könnte. Er stellte sich vor, dass, wenn der Magensaft mit Pankreasgewebe in Berührung kommt, jene schweren Veränderungen hervorgerufen werden würden, die uns bereits bekannt sind. Denn hauptsächlich die Ansicht, dass das eigene Secret eines Organes kaum einen zerstörenden Einfluss auf sein eigenes Gewebe ausüben könnte, veranlasste **Hlava**, sich der Ansicht **Hildebrand's** gegenüber ablehnend zu verhalten. Positiv gelungene Experimente, durch welche es gelang nach Injection von künstlichem oder natürlichem Magensaft in den Ductus Wirsungianus schwere Veränderungen im Pankreas und im umliegenden Fettgewebe hervorzurufen, bestärkten ganz besonders seine Ansicht, dass mit der Pankreasfermenttheorie gebrochen werden müsse. Mittlerweile hat **Hildebrand** die Gültigkeit dieser Befunde insofern eingeschränkt, dass er bei Wiederholung der

Hlava'schen Experimente, nur dann Nekrosen erzeugen konnte, wenn er nach Injection auch den Ductus Wirsungianus abband; letzteres eine Methode, welche allein schon geeignet schien, Nekrosen im Gefolge zu haben.

In allerjüngster Zeit wurde von Hess (29) darauf aufmerksam gemacht, dass es gelingt, durch Injection von Olivenöl oder auch von Oelsäure typische Nekrosen im Pankreas nnd im umliegenden Fettgewebe zu erzeugen. Er ist daher bei Beurtheilung seiner Fälle geneigt, die Frage nicht für ausgeschlossen zu halten, dass vielleicht Fett vom Darm aus in den Ductus Wirsungianus gelangen könnte, und auf diese Weise auch beim Menschen der mögliche Import von Fett aus dem Darm in den Ductus Wirsungianus berücksichtigt werden müsste. Gerade für letztere Anschauung bringt er in einer zweiten Arbeit (30) neues Beweismaterial vor. Wenigstens gelang es ihm, allerdings nur bei einem Hunde, bei welchem sich eine offene Communication zwischen reichlich fetthaltigem Darmlumen und Ductus Wirsungianus herstellen liess, Nekrosen zu erzeugen. Ausserdem ist der Verfasser geneigt, jene schweren Allgemeinerscheinungen, wie wir sie von der typischen Pankreasfettgewebsnekrose her kennen, auf eine Seifenvergiftung beziehen zu sollen.

Bevor ich zu meinen eigenen Versuchen übergehe, möchte ich auf Einiges aus der Physiologie des Pankreas aufmerksam machen. Denn gerade auf diesen neuen Anschauungen fussend, versuchte ich dieselben auch für die Pathologie des Pankreas nutzbar zu machen. Noch nirgends, wenigstens in der Pathologie, wurde auf die bedeutenden Arbeiten Pawlow's (31) und seiner Schule aufmerksam gemacht, die uns zeigen, dass das Pankreassecret, wenn es unter entsprechenden Vorsichtsmaassregeln aus der Drüse gewonnen wird, besonders wenn es nicht mit dem Darm in Berührung gelangt, unwirksam ist, und dass dessen Wirkung erst durch das Hinzutreten des Darmsaftes ermöglicht wird, wonach das aus der Bauchspeicheldrüse abfliessende unwirksame Zymogen in wirksames Trypsin verwandelt wird. Diese activirende Function verdankt der Darmsaft einem Fermente (Enterokinase), nachdem nach Erhitzen der Darmsaft unwirksam erscheint. Ebenso werthvoll erscheint mir die Erfahrung, dass nebst dem Darmsaft, auch der Galle, weniger den Leukocyten und Lymphocyten jene das Zymogen activirende Function zugeschrieben wurde. Interessant ist, dass Delezenne (32) auch in Bakterien eine solche Kinase gefunden haben will. Aber nicht nur für das Trypsin sondern auch für das Steapsin gelten ähnliche Beziehungen zwischen Zymogen und Kynase. Ganz besonders wird der Galle die Aufgabe zugeschrieben, das fettspaltende Proferment in wirksame Form überführen zu können.

Auch in anderer Richtung wirkten die Versuche Pawlow's auf unsere Anschauungen befruchtend. Er konnte nämlich zeigen, dass der Gehalt des Pankreassecrets nicht stets von gleicher Qualität ist, sondern sich gleichsam nach der Art der Nahrung richtet. Wenigstens lässt sich an Fistelthieren zeigen, dass eine gewisse Coincidenz zwischen Ferment und Fermentangriffspunkt besteht, also um ein Beispiel anzu-



führen: bei Fettnahrung ist das Secret verhältnissmässig reicher an Steapsin und ärmer an Trypsin, als bei Fleischzufuhr, wo das gerade Gegentheil besteht.

Betrachten wir nach diesen kurzen Erwägungen jene Versuche z. B. Hildebrand's, so müssen wir uns fragen, wie es eigentlich möglich ist, dass der Pankreassaft, da er noch inactiv sich in der Bauchspeicheldrüse befindet, jenen schwer verdauenden Einfluss auf seine eigenen Parenchymzellen ausüben kann? Und andererseits lehren uns doch die Erfahrungen der pathologischen Anatomen, dass es genug Fälle giebt, wo es trotz höchstgradiger Stauung im Secretcapillarsystem des Pankreas nicht zu jenen Veränderungen kommt, die wir als Pankreasfettgewebsnekrosen kennen.

Ich glaube daher, vor allem noch einmal genau prüfen zu müssen, einerseits, ob wirklich blosse Unterbindung des Ductus Wirsungianus Pankreasfettgewebsnekrose erzeugt, und andererseits, ob nicht durch geeignete Activirung des Secretes im Pankreas selbst es zu jenen als Fettnekrosen beschriebenen Veränderungen kommt. Bis zu welchem Grade von Richtigkeit sich diese theoretischen Erwägungen bestätigen, sollen die folgenden Untersuchungen darlegen.

Alle meine Untersuchungen wurden an Katzen angestellt. Die Operationstechnik gestaltete sich in allen Fällen ziemlich gleich. Die Thiere wurden mit Kelene narkotisirt, da gerade Aether sehr schlecht von Katzen vertragen wird. Natürlich bemühte ich mich, bei allen Operationen strengste Asepsis einzuhalten.

A. Unterbindung der ausführenden Gänge. 7 Thiere wurden so operirt, dass zuerst der Ductus Wirsungianus präparirt, und dann der Gang doppelt unterbunden wurde. Blos im ersten Fall trat eine grössere Blutung ein; alle anderen Fälle blieben ohne Complicationen. Die Thiere blieben, so weit sie nicht eingingen, bis 8 Tage am Leben. Wenn ich das Ergebniss aus allen diesen Fällen ziehe, so kann ich berichten, dass mit Ausnahme des ersten Falles, wo sich eine grössere Blutung an der Unterbindungsstelle und im Pankreaskopf einstellte, alle Thiere wohlauf blieben, und dass sich trotz sicher unterbundenen Ganges keine, selbst nicht die geringsten Nekrosen am Pankreas selbst zeigten. Dem Vorwurf, dass es nicht gelungen wäre, alle ausführenden Gänge unterbunden zu haben, will ich damit begegnen, dass ich mittheilen kann, dass alle Gänge inclusive der Secretcapillaren sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch beträchtliche Dilatation zeigten. Typische Trichterbildung konnte ich, da sich meine Methode zur Darstellung der Capillarwandungen bei Thieren nicht völlig eignet, nicht so schön zur Darstellung bringen, wie ich es vom menschlichen Leichenmaterial her gewöhnt war. Jedenfalls liess sich aber mit den sonst üblichen Methoden Dissociation nachweisen. Die Versuche wurden theils an eben gefütterten Thieren, theils an solchen, die 2 Tage hindurch keine Nahrung bekamen, angestellt. Bei dem einen Thier allerdings, wo die starke Blutung an der Stelle der Einmündung des Ductus Wirsungianus erfolgte (vermuthlich wurde ein Pankreasgefäss verletzt und dann gefasst), trat typische Pankreasfettgewebsnekrose ein. Aber aus später zu berücksichtigenden Gründen

möchte ich diesen doch complicirten Fall aus der Gruppe: blosse Unterbindung der ausführenden Gänge, streichen.

Drei weitere Thiere wurden so operirt, dass unter möglichster Schonung der zu- und abführenden Blutgefässe das ganze Pankreas sowohl im horizontalen als auch verticalen Schenkel abgebunden wurde. Auch bei diesen Fällen, 8 Tage nach der Operation untersucht, liessen sich keine Nekrosen nachweisen.

Aus diesen, wenn auch wenigen Befunden glaube ich schliessen zu müssen, dass bei vorsichtiger Abschnürung der Ausführungsgänge, wenigstens im Verlaufe von 8 Tagen, es nicht zur Nekrosenbildung kommt, obwohl sichere Stauung nachgewiesen wurde.

Wenn ich die vielen Arbeiten über das so complicirte Krankheitsbild der Pankreasfettgewebsnekrose in Betracht ziehe, so glaube ich aus vielen derselben herauslesen zu können, dass von den meisten Autoren die Hämorrhagien ebenso wie die Nekrosen selbst zu secundären Folgeerscheinungen einer bis jetzt noch dunklen primären Ursache gezählt werden. Ich glaube, dass man, abgesehen von den doch ziemlich reichlichen casuistischen Fällen, in denen es nicht angeht, den ätiologischen Zusammenhang zwischen sicherem Trauma und allgemeiner Fettgewebsnekrose abzuleugnen (cf. z. B. Fall von Körte nach Schussverletzung oder Fall von Warren), weit mehr geneigt sein sollte, den Blutungen in ätiologischer Beziehung grösseren Werth zumessen zu sollen, als es bis jetzt geschehen ist. Eben deswegen schien es mir von grosser Bedeutung, zu untersuchen, ob es gelingt, durch künstliche Hämorrhagie im Pankreas Nekrosen zu erzeugen. Denn für den Fall, als wirklich ein solcher Versuch mit Erfolg begleitet wäre, könnten wir im Blute gleichsam eine Kinase vermuthen.

B. Versuche mit künstlicher Haemorrhagia pancreatis. 10 Katzen wurden bei verschiedenen Ernährungsverhältnissen so operirt, dass denselben theils frisches, theils defibrinirtes Blut durch den Ductus Wirsungianus injicirt wurde. Das Blut wurde zumeist aus der Femoralis gewonnen und sofort dem eigenen Thier in den schon früher herauspräparirten Ausführungsgang geschickt. Nachher wurde der Ausführungsgang abgebunden. Ich will nicht über jeden einzelnen Fall berichten, sondern zusammenfassend mittheilen, dass es nur dann gelingt, typische Erscheinungen der Pankreasfettgewebsnekrose zu erzeugen, wenn das Thier bald nach reichlicher Fettnahrung operirt wurde. Nachdem Thiere, die mit Fett gefüttert wurden, bei blosser Ligatur des Ductus Wirsungianus gesund bleiben, glaube ich den Fettgehalt des injicirten Blutes mit der Entstehung der Nekrosen in Zusammenhang bringen zu können.

Wenn ich früher von typischen Erscheinungen der Pankreasfettgewebsnekrose gesprochen habe, so verstehe ich darunter deutliche Ausbildung kleinster und grösserer Nekroseherde nicht nur in unmittelbarster Nähe des Pankreas, oder gar in der Gegend der Unterbindungsstelle, sondern allenthalben, über viele Bezirke des Peritoneums verstreute weissliche Flecke, die in gelungenen Fällen fast an stets wieder kehrenden Punkten zu treffen sind, so besonders oberhalb der rechten Niere.



Interessant erscheint es mir, dass nicht jedes Blut gleichsam Kinase mit sich bringt, und dass weiter der Gehalt an Fett dabei eine Rolle spielen dürfte. Nun wäre es von grosser Bedeutung, zu prüfen, ob wirklich alle jene Stoffe, welche unter physiologischen Verhältnissen Einfluss auf die Activirung der Pankreaszymasen nehmen, sich auch bei intrapankreatischer Application als Vermittler für das Entstehen von Nekrosen geeignet zeigen.

C. Versuche mit Injection von Enterokinase, Galle, Leukocyten in das Pankreasgewebe. Bei 3 Thieren, denen Enterokinase in das Pankreas injicirt wurde, liess sich Pankreasfettgewebsnekrose nachweisen. Bei dem einen Thier waren die Krankheitserscheinungen so heftige, dass das Thier 48 Stunden nach der Operation einging. Die beiden anderen blieben 8 Tage am Leben; aber auch hier zeigten sich jene bekannten schweren Veränderungen.

Ganz dasselbe kann ich von jenen Versuchen berichten, bei welchen ich Galle ins Pankreasgewebe schickte. Wenigstens waren die Ergebnisse bei 3 Thieren ebenso eindeutig ausgefallen, wie bei den Versuchen mit Enterokinase.

Schwierigkeit bereitete mir die Darstellung von Leukocyten, da ich mich bemühte, stets nur mit eigenem Material zu arbeiten. Es war daher blos möglich, sich durch Aleuronatinjectionen ein Gemenge von Leukocyten und Aleuronatkörnern darzustellen, und damit Versuche anzustellen. Positive Resultate erzielte ich auf diese Weise nicht. Ganz dasselbe gilt von Versuchen, bei denen Aleuronat selbst ins Pankreas injicirt wurde.

Wir sehen also, dass, unter geeigneten Umständen, jene Körper, welche im Stande sind, das aus dem Pankreas unwirksam austretende Secret zu activiren, und welche dadurch der Oeconomie des Verdauungsgeschäftes zuträglich sind, beim Eindringen in das Pankreas selbst von höchst deletärem Einfluss auf das Pankreas und das Individuum selbst sein können.

Wir müssen diesen Thatsachen mit um so grösserem Interesse entgegen kommen, als dieselben nicht nur die physiologischen Vorstellungen über das Verhältniss der Activirung des Pankreassaftes bestätigen, sondern sich geeignet zeigen, auf das Dunkel der Pankreasfettgewebsnekrose Licht zu werfen. —

Nur noch auf einen Umstand möchte ich hinweisen. Bereits von Schiff (33) wurde auf den digestiven Einfluss der Milz auf das Pankreas hingewiesen. Wenn man auch auf Grund neuerer Forschungen nicht mehr ganz berechtigt ist, in der Milz den einzigen Factor zu suchen, welcher bei der Verwandlung der verschiedenen Zymasen in Betracht kommt, so schien es doch des Versuches werth, die eventuellen Beziehungen zwischen Milz und Pankreas unter pathologischen Verhältnissen zu ergründen. Dies um so mehr, als in recht vielen Fällen von menschlicher Pankreasfettgewebsnekrose Thrombosen der Milzvenen beobachtet wurden. Die nahen anatomischen Verhältnisse, die zwischen Milzvene und Pankreas selbst bestehen, lassen nur zu leicht den Gedanken aufkommen, ob nicht gerade in jenen dunklen Fällen von „kryptogenischer“

Pankreasfettgewebsnekrose das Primäre in einer Thrombose der Milzvene zu suchen wäre, worauf es in Folge von Stauung auch in den einzelnen Pankreasvenen sehr leicht zu einer Blutung im Pankreasgewebe kommen, und gerade in dieser Letzteren das auslösende Moment erblickt werden könnte. Jedenfalls schien es des Versuches werth, die vielleicht activirende Wirkung von Milzvenenblut gegenüber dem Pankreassecret zu prüfen.

D. Versuche mit Injection von Milzvenenblut ins Pankreas. Vor allem sei auf die Schwierigkeit dieser Versuche hingewiesen, da es nur ausnahmsweise gelingt, bei einer Katze genügende Mengen von Venenblut aus der Milz zu bekommen. Trotzdem kann ich berichten, dass es mir allerdings nur einige Male gelungen ist, ausgeprägte Pankreasnekrosen zu erzeugen, dadurch, dass ich Milzvenenblut ins Pankreas schickte. Ebenso nicht immer positive Resultate werden erzielt, wenn man statt Venenblut Theile von der eigenen Milz herausnimmt, und sie, nachdem man sie in steriler physiologischer Kochsalzlösung zerrieben, ebenfalls demselben Thiere in den Ductus Wirsungianus spritzt.

Es wurde bereits dessen Erwähnung gethan, dass es Hess gelungen ist, durch Injection von Fetten (z. B. Olivenöl oder Fettsäuren) in den Pankreasgang Pankreasfettgewebsnekrose experimentell zu erzeugen. Wie lassen sich nun diese seine Ergebnisse deuten? Nach den Versuchen von Pawlow erscheint es bewiesen, dass aus den Fisteln (ich denke sowohl an Magen- als auch an Pankreasfisteln) immer nur jene Fermente in vermehrter Menge secernirt werden, welche auch wirklich Gelegenheit haben, Angriffspunkte zu finden. Es wird also Steapsin, das fettspaltende Ferment, nur dann in erhöhtem Maasse ausgeschieden, wenn das betreffende Ferment Fett vorfindet. Können wir die Versuche Hess' nicht in ähnlicher Weise deuten, dass gerade bei Fettanwesenheit Steapsin erstens producirt wird, und dann aber auch Gelegenheit erhält, sein Angriffsproduct zu spalten? Ganz in ähnlicher Weise möchte ich meine schon früher erwähnten Versuche deuten, nämlich, dass eine Hämorrhagie im Pankreas nur dann von jenen schwerwiegenden Folgen begleitet wird, wenn sich in der Blutflüssigkeit gleichsam ein Angriffsproduct, wie z. B. Fett, vorfindet. Ich glaube, auch die Befunde, die wir am Krankenbette und bei den Sectionen erhielten, in diesem Sinne deuten zu können. Ich erinnere daran, dass sich Pankreasfettgewebsnekrose nur zu häufig bei solchen Leuten vorfindet, welche theils an allgemeiner Fettsucht leiden, oder bei denen wenigstens das Pankreas durch diffuse Adipositāt schwer geschädigt ist. Gerade bei letzteren Fällen kann man sich leicht vorstellen, dass z. B. eine Blutung im Pankreas, welche sonst unter gewöhnlichen Umständen kaum mit schweren Folgen begleitet sein müsste, die Fettmassen des Pankreas gleichsam aufrüttelt, und dadurch die Drüsenzellen so beeinflusst, dass sie fettspaltendes Ferment ausstossen, was dann mit den bekannten schwersten Folgen verbunden ist.

Wir sehen also, dass sich auf Grund der soeben erwähnten Experimente eine grosse Menge von Möglichkeiten ergiebt, die in der Pathogenesis der Pankreasfettgewebsnekrose in Betracht gezogen werden müssen.

Ich glaube auch, dass die Resultate meiner Arbeit geeignet sind, in gewisser Hinsicht eine Harmonie zwischen physiologischen Thatsachen betreffs der Eigenthümlichkeiten des Pankreassecretes und den pathologisch-anatomischen Befunden bei Fettnekrose des Pankreas anzubahnen. Endlich erscheinen sie auch geeignet, bis jetzt noch in tiefes Dunkel gehüllte Fragen, wenn auch nicht im ganzen Umfang, zu beantworten, so doch Hinweise zu bieten, in welcher Beziehung sich unsere weiteren Untersuchungen bei Pankreasfettgewebsnekrose zu bewegen haben. Jedenfalls aber glaube ich aus den gegebenen Befunden schliessen zu müssen, dass Stauung des Pankreassecretes in Secretgängen und -Capillaren mit Dilatation und Riss derselben und nachträglicher Extravasation des Secrets allein kaum genügen, Pankreasfettgewebsnekrose zu erzeugen.

Es dürfte auch unter diesen Umständen kaum wirklich actives Ferment angehäuft werden; es müssen dazu noch eine oder die andere der Bedingungen, welche unter normalen Verhältnissen das inactive Zymogen zu activiren im Stande sind, erfüllt werden, um einerseits das wirksame Ferment frei zu machen, und andererseits erst auf diese Weise eine Nekrose der Drüse zu ermöglichen. Ich sehe mich daher veranlasst, mich bezüglich der Pathogenese der Pankreasfettgewebsnekrose vollkommen der sogenannten Fermenttheorie anzuschliessen, zumal ich auch Gelegenheit gehabt habe, neuere Anschauungen über Fermentactivirung in Bezug auf die Pathogenesis der mich in dieser Mittheilung interessirenden Krankheit auszunutzen. Ich hoffe auch, dass ich mit dieser meiner Anschauung die Schwierigkeiten, welche bis jetzt geeignet waren, bis zu einem gewissen Grade die Annahme von der Gültigkeit der Fermenttheorie zu beeinträchtigen, abgeschwächt habe. Es wird nunmehr nur Aufgabe sein, diese von uns gefundenen experimentellen Thatsachen in Fällen von menschlicher Pankreasfettgewebsnekrose auf ihre Stichhaltigkeit zu prüfen. Es ist nicht schwer, meiner Anschauung zu Folge, auch der mikroparasitären Theorie einigermaassen entgegenzukommen; denn man kann sich aus dem bis jetzt Gesagten nur zu leicht vorzustellen, dass den Bakterien ähnlich wie der Galle und der Enterokinase auch irgend eine activirende Function zugemessen werden könnte, besonders nachdem, wie bereits erwähnt, Delezenne eine Activirung des unwirksamen Pankrassaftes durch Bakterien erzielen konnte.

V.

Bestehen über die Pathogenese des gesammten Krankheitsbildes der Pankreasfettgewebsnekrose bereits mehrfach getheilte Anschauungen, so ist die Entstehung der eigentlichen Fettnekrosen in noch grösseres Dunkel gehüllt. Ganz abgesehen von jener nunmehr wohl überwundenen Ansicht, dass die Nekrosen im Pankreas gar nicht genetisch mit denen im Fettgewebe zusammenhängen, herrschen entsprechend den beiden hauptsächlichsten Theorien, nämlich der Ferment- und parasitären Theorie, zweierlei Anschauungen. Während es sich bei der mikroparasitären Anschauung sehr einfach denken lässt, dass in den multiplen

Herden im Fettgewebe der Effect einer allgemeinen Infection in Form der Metastasen erblickt werden kann (z. B. nach Art der Tuberkel und Syphilome), scheinen die Anhänger der Fermenttheorie bezüglich der Entstehung der Fettnekrosen nicht völlig übereinzustimmen. So vertritt vor allem Truhart die Ansicht, dass das Pankreassecret gleichsam durch die Poren des Pankreasgewebes durchsickern muss, um theils auf diesem Wege, oder auch auf dem Wege der Diffusion in die freie Bauchhöhle zu gelangen, wo das Secret an den reichlichen Mengen von Neutralfett Gelegenheit findet, seine Wirkung zu entfalten. Insbesondere bemüht sich Truhart auch jene Fälle, bei welchen Fettgewebsnekrosen auch im Brustraum angetroffen wurden, in demselben Sinne zu erklären, indem er auch hier Diffusion oder Hindurchsickern von Pankreassaft durch das bereits vorher corrodirte Diaphragma annimmt.

Von anderer Seite, besonders von Rubinstein (34), wurde geltend gemacht, dass das Auftreten einzelner Herde, gleichsam mitten im gesunden Fettgewebe, sich unbedingt für die Ansicht verwerthen liesse, dass auf dem Wege der Blutcirculation der Träger der Pathogenese ins Fettgewebe gebracht wurde, da besonders die Localisation der einzelnen Herde gegen die Anschauung der Diffusion sprechen.

Allerdings wirft Rolleston (35) der Anschauung, dass die Entstehung der abdominalen Nekrosen sich von der Einwirkung eines in den Blut- oder Lymphbahnen kreisenden Fermentes ableiten liesse, mit Recht vor, dass unter diesen Umständen es nicht zu isolirten runden Häufchen kommen würde, sondern die Nekrosen würden sich in Form von Streifen, entsprechend dem Verlauf der Gefässe, darbieten, weswegen er sich einer trophoneurotischen Theorie zuwendet.

Wenn ich nun meine Untersuchungsergebnisse an den verschiedenen abdominellen Fettgewebsnekrosen zusammenfasse, so sei zunächst bemerkt, dass ich mich vor Allem gegen die Theorie der Diffusion aussprechen muss, und zwar schon wegen der Thatsache, dass die Nekrosen im peritonealen Fettgewebe stets von wohlgeformtem Endothel überkleidet erscheinen, was wohl kaum möglich gewesen wäre, wenn die Noxe von der Abdominalhöhle aus gegen das Fettgewebe vorgedrungen wäre. Ich will nun nicht alle jene Momente erwähnen, welche sowohl gegen diese, als auch gegen die anderen Theorien vorgebracht wurden, sondern gleich auf meine Anschauung eingehen, welche, wie mir scheint, sich vielen Thatsachen gut anpassen lässt. Ich habe mich überzeugen können, dass in allen Fällen, wo es zur Ausbildung von Fettgewebsnekrosen kam, im Pankreas Stauung im Secretcapillarsystem sammt den von mir stets betonten Folgen: Dilatation und Riss der Secretcapillaren, nachgewiesen werden konnte. Damit erscheint nur zu reichlich Gelegenheit geboten, dass sich Drüsenepithelien aus dem geordneten Gefüge der Acini loslösen, und es leicht zur Bildung von Dissociationen kommt. Ich habe, wie aus Vorangegangenem hervorgeht, mit Nachdruck betont, dass sich um die einzelnen Acini Lymphräume herumlegen, mit welchen somit die eingerissenen Secretcapillaren communiciren müssen, und welche ausserdem, nachdem sich in dieselben der Stauungsdruck der Capillaren fortsetzt, auch erweitert erscheinen. Man kann sich nun unter diesen

Umständen ganz leicht vorstellen, dass, nachdem das Pankreassecret in Folge Ueberdruckes gegen das Lymphsystem abfliessen muss, es auch zum Weitertransport von Pankreaszellen oder sogar ganzer Acinitrümmer in den Lymphräumen kommen muss. Um wie viel mehr können nun Lymphräume eröffnet werden, wenn es gar zur Nekrotisirung der ganzen Drüse kommt. Bei solchen allgemeinen Pankreasnekrosen stelle ich mir nun vor, dass Trümmer von Pankreasgewebe theils auf dem Wege der Lymphbahnen, kaum auf dem der Blutwege, herausgeschwemmt werden können und entsprechend ihrer Grösse, näher oder weiter vom Pankreas, stecken bleiben, förmliche Emboli bezw. embolische Thrombosen bilden, und bei Anwesenheit von Neutralfett in der nächsten Umgebung ihre zerstörende Thätigkeit entfalten.

Nur so kann ich mir erklären, dass sich Nekrosen in Form von kleinen, streng umschriebenen Herden vorfinden; ganz besonders lässt sich für meine Ansicht anführen, dass fast alle Nekrosen im dickeren Fettgewebe die Form kleinster Infarkte zeigen und zwar mit der Basis gegen die Peritonealhöhle zu, ohne aber dass das Endothel gegen die freie Bauchhöhle geschädigt worden wäre. Weiter sei erwähnt, dass sich sowohl beim Experiment, als auch auf Grund überaus vieler Obductionsbefunde gewisse Prädilectionsstellen der multiplen Nekrosen finden, z. B. Gegend der rechten Nierenkapsel; eine Thatsache, die ich mit der Anwesenheit constant vorkommender Lymphbahnen in Zusammenhang bringen möchte. Schliesslich sei hervorgehoben, dass ich mehrmals in ganz kleinen Nekrosen, die ich in Serienschnitte zerlegte, mitten zwischen den Detritusmassen Zellen vorfinden konnte, denen man allerdings nicht direct ihre Abkunft ablesen kann, nachdem dieselben ebenso wie ihre nächste Umgebung degenerirt erscheinen, von denen ich aber trotzdem glauben möchte, sie könnten vom Pankreas herstammen. Auf die Möglichkeit, dass es bei der schweren Form von Pankreasfettgewebsnekrose zum Transport von Zellen der Bauchspeicheldrüse kommen kann, hat bereits vor kurzer Zeit Wiesel (36) hingewiesen; er konnte gerade in solchen Fällen in der Leber Zellemboli vorfinden, die er ebenfalls geneigt war, als verschleppte Pankreaszellen anzusprechen. Ich weiss recht gut, dass man mir nun mit der Frage entgegenkommen wird, warum nicht in allen Fällen, wo es zu Stauung im Secretcapillarsystem kommt und wo doch sicher auch Gelegenheit für Abspaltung und Weitertransport von Pankreaszellen vorhanden ist, multiple Fettnekrosen beobachtet werden. Zur Berechtigung dieser Fragestellung will ich auf die allerersten Versuche Langerhans' hinweisen, bei welchen es nur sehr schwer geglückt ist, durch Injection von Pankreastrümmern im Fettgewebe Nekrosen zu erzeugen. Meiner Ansicht nach war aber dies zu erwarten, da ja das Ferment, welches in den Zellen aufgespeichert war, zuvor activirt werden musste, denn nur dann kann es seine Wirksamkeit entfalten. Gerade für die Richtigkeit dieser meiner soeben ausgesprochenen Ansicht kann ich auf das von mir durchgeführte Experiment hinweisen, nach welchem es gelingt, reichliche Nekrosen im Fettgewebe zu erzeugen, wenn man Pankreas mit Galle zusammen verreibt und dann erst injicirt.

Vorläufig muss ich die Anschauung, dass die multiplen Fettnekrosen im Fette des Peritoneums auf embolischem Wege entstanden sind, natürlich nur als eine bis zu einem hohen Grade zur Wahrheit sich erhebende Theorie hinstellen, und glaube ich, gezeigt zu haben, dass diese Theorie in vieler Hinsicht geeignet erscheint, bestehende Theorien zum Theil zu bestätigen, zum Theil aber auch zu ergänzen.

Fasse ich also nochmals meine Anschauungen über das Wesen der Pankreasfettgewebsnekrose zusammen, so glaube ich sagen zu können: Stauung des Pankreassecrets allein sammt den natürlichen Folgen: Dilatation der Secretgänge und Capillaren, Riss derselben, Extravasation des Pankreassecrets, Dissociation des Alveolarepithels, scheinen weder auf Grund der Experimente noch der zahlreichen Obductionsbefunde kaum zu genügen, um eine Spaltung des Neutralfettes im umliegenden Gewebe hervorzurufen, sondern aller Wahrscheinlichkeit nach erst dann, wenn das Secret im Pankreas activirt worden ist. Solche activirende Substanzen sind vorwiegend die Galle, die Enterokinase des Darmsaftes. häufig Milzvenenblut, manchmal auch das gewöhnliche Blut, besonders nach Fettnahrung. In den sogenannten multiplen Fettnekrosen sehe ich gleichsam Infarkte, entstanden durch wahrscheinlich auf dem Wege der Lymphbahnen verschleppte Pankreastrümmer, die bereits activirtes Pankreasferment mit sich tragen. Jedenfalls aber schliesse ich mich auch der Fermenttheorie Langerhans' an, die ich bis zu einem gewissen Grade zu bestätigen versucht habe.

Literatur.

1. Balser, Virch. Arch. 90. 520.
2. Chiari, Prager med. Wochenschrift. 1883. 285.
3. Langerhans, Virch. Arch. 122. 252.
4. Langerhans, Virch. Festschrift. 1891.
5. Fitz, Boston Med. and Surg. Journal. 1889.
6. Hildebrand, Centralblatt f. Chirurgie. XXII. 297.
7. Jung, Dissert. Göttingen 1895.
8. Chiari, Zeitschrift f. Heilkunde. XVII.
9. Beneke, Versammlung deutscher Naturforscher. 1895.
10. Pförringer, Virch. Arch. 158.
11. Körte, Deutsche Chirurgie. 1898. Lief. 5d.
12. Truhard, Pankreas-Pathologie. I. 1902.
13. Fränkel, Münch. med. Wochenschrift. 1896.
14. Bruckmeyer, Inaug.-Dissert. Freiburg 1896.
15. Katz u. Winkler, Berlin 1899.
16. Dickhoff, Leipzig 1895.
17. Eppinger, Ziegler's Beiträge. 31.

18. Langerhans, Dissert. Berlin 1869.
19. Saviotti, Archiv f. mikroskop. Anatomie. 5.
20. Gianuzzi, Compt. rend. de l'Acad. d. Scienc. T. 67.
21. Ramon y Cajal, Barcelona 1891.
22. Latschenberger, Sitzungsberichte der Wiener Academie. Bd. 65.
23. Podwyssozki, Archiv f. mikroskop. Anatomie. 1882.
24. v. Ebner, Handbuch der Gewebslehre. Leipzig 1899.
25. Heidenhain, Arch. f. d. gesammte Physiologie. 10.
26. Benda, Virch. Arch. Bd. 161.
27. Ponfick, Verhandlungen d. Congresses f. innere Med. 1892 u. Berliner klin. Wochenschrift. 1896. No. 17.
28. Hlava, Arch. bohem. 1890. Bd. 4. S. 139.
29. Hess, Münch. med. Wochenschr. 1903. No. 44.
30. Hess, Münch. med. Wochenschr. 1905. No. 14.
31. Pawlow, Arbeit d. Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898.
32. Delezenne, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 54. 998. 1902.
33. Schiff, Presse méd. 1877.
34. Rubinstein, Truhart. S. 314.
35. Rolleston, Brit. med. Journ. 1892. Bd. 2. p. 894.
36. Wiesel, Mittheilungen aus d. Grenzgebieten. XIV. H. 4.

XVII.

Aus der experimentell-biologischen Abtheilung des königl. pathologischen Instituts der Universität Berlin.

Die Wirkungsweise des Pachypodiins, eines afrikanischen Pfeilgiftes.

Von

Konrad Helly,

Assistent an der I. anat. Lehrkanzel zu Wien.

(Hierzu Tafel X.)

In letzter Zeit sind zwei Mittheilungen erschienen, welche die Wirkungsweise afrikanischer Pfeilgifte zum Gegenstande hatten. Die eine derselben stammt von R. Freund, welcher ein „Abysinin" genanntes Gift einer vergleichenden Untersuchung mit einigen schon lange bekannten Herzgiften unterzog. Er fand nach Einbringung des Giftes in Lymphsäcke von Fröschen: „Das Abysinin zeigt im Beginn seiner Einwirkung auch eine Digitalis ähnliche Wirkung, indem die Pulse langsamer werden und die Systole sich um eine Kleinigkeit verlängert ($^1/_5$ Secunde), doch tritt keine sichtbare tonisirende Wirkung auf das Herz ein. Sehr bald tritt eine Verkürzung der Systole und eine Verlängerung der Diastole ein". Bei weiterer Giftzufuhr „werden die Pulse unregelmässig, wobei sich zunächst auch eine Gruppenbildung bemerkbar macht, indem eine schwächere mit einer stärkeren Herzaction abwechselt. Schliesslich werden die Contractionen immer schwächer, so dass sie den Schreibhebel nicht mehr in Bewegung zu setzen vermögen, und das Herz bleibt stehen. Bei directem Aufbringen aufs Herz kommt die beschriebene Wirkung bedeutend schneller zu Stande, besonders die lähmende Wirkung auf den Herzmuskel. Man beobachtet dabei, dass die Vorhöfe länger pulsiren, als die Kammern, die sich oft bei der Systole nicht mehr völlig entleeren. Nicht selten ist das Bild so, dass kraftlose Contractionen des prall gefüllten Herzens auftreten, die jedoch den Schreibhebel nicht mehr in Bewegung zu setzen vermögen, bis das Herz schliesslich in Systole stehen bleibt". Bei Kaninchen war durch grosse Dosen nur eine geringe Verlangsamung der Herzthätigkeit ohne Blutdrucksteigerung zu bemerken. Fernere Angaben über das Gift selbst (her-

gestellt durch Geh. Rath Brieger und Dr. Krause) mögen ebenso, wie die betreffenden Literaturangaben, in der Arbeit nachgesehen werden.

Die zweite Mittheilung stammt von A. Fröhlich, welcher ein Pfeilgift der „Munchi" (sprich „Muntschi") beschreibt, welche, wie ich einer frdl. brieflichen Mittheilung des Autors entnehme, ein Negerstamm sind, der das Gift aus einer unbekannten Pflanze herstellt. Soweit aus der Arbeit ersichtlich ist, kennt man dessen Herstellung nicht. Von den chemisch-physikalischen Angaben sei angeführt, dass das Gift in Wasser und 7,5 proc. NaCl-Lösung unlöslich ist, dagegen in mit Essig- oder Salzsäure angesäuerter Normal-Salzlösung und in 95 proc. Alkohol, desgleichen in Na_2CO_3-Lösung. Frösche zeigten nach Einbringung des Giftes in den dorsalen Lymphsack zunächst lebhafte Reflexe, dann ein allmähliches Trägerwerden, bis sie selbst, wenn sie auf den Rücken gelegt werden, nicht mehr reagiren und sterben. Das Herz zeigt den „Ventricle systolic contracted, pale, auricle very dilated". Der Herzstillstand erfolgt ohne bemerkenswerthe Aenderung der Schlagfrequenz durch Abnahme der Ventrikelcontraction. „The decrease of the heart-beat occurs partly with the appearence of alternating pulse. The auricular contraction is still very marked at a time when the ventricular contraction has already much diminished. In the further course only contractions of the auricle are visible, finally the whole heart stops". Also wie man sieht, eine ganz ähnliche Wirkungsweise auf das Froschherz, wie in der vorgenannten Arbeit von Freund. An Warmblütern unternommene Versuche (Ratte, Hund) ergaben eine schnellere Wirkung als beim Kaltblüter, die sich wieder vornehmlich in der gestörten Herzthätigkeit äusserte (Bradycardie, Vaguspuls, plötzliche Tachycardie und Drucksteigerung, die allmählich nachlässt bis zum Herzstillstand). Die Autopsie ergab mässige Systole des linken Ventrikels und starke Dilatation des rechten. Einige noch folgende Angaben über die chemische Natur des Giftes übergehe ich.

Durch die liebenswürdige Vermittelung von Herrn Privatdocenten Dr. A. Bickel hatte ich Gelegenheit, in der experimentell-biologischen Abtheilung des Pathologischen Instituts ein aus Deutsch-Südwestafrika stammendes Pfeilgift zu untersuchen. Dasselbe, Pachypodiin genannt, ist ein Glykosid, das von Dr. Max H. Krause in dem Laboratorium von Geh. Rath Brieger dargestellt wurde und sich als der wirksame Bestandtheil in einem aus der Wurzelknolle von Pachypodium Sealii von den Bergdammaras in Franzfontain gewonnenen Saft vorfindet, mit welchem sie ihre Pfeile vergiften. Sie nennen die Pflanze „Kei H habas". Die Knollen dieser Pflanze wurden von dem Kaiserlichen Bezirksamtmann von Burgsdorff gesammelt, der später bekanntlich im Gefecht gegen die Hereros gefallen ist. Die genauere chemische Analyse des Giftes wurde von Dr. Krause vorgenommen und ihr Ergebniss soll an anderer Stelle veröffentlicht werden.

Ich erhielt das Gift in der Form, wie es durch Ablösen von Pfeilspitzen gewonnen wurde und benutzte zu meinen Versuchen eine 10 fache Verdünnung desselben mit destillirtem Wasser, in welchem es sich leicht

löst. Als Versuchsthiere dienten Frösche und Kaninchen; ersteren wurde das Gift theils auf das Herz direct aufgeträufelt, theils in den Lymphsack unter die Bauchhaut eingespritzt; letztere erhielten subcutane Injectionen. Das Herz der Frösche wurde an seiner Spitze mit einem auf berusster Trommel schreibenden Hebel in Verbindung gesetzt; in den Kaninchenversuchen wurde entweder der Puls aus der Carotis durch eine Druckschreibevorrichtung aufgezeichnet oder, in einem Falle, das Herz an seinen vier Abtheilungen in bekannter Weise mit Schreibhebeln verbunden und so deren Thätigkeit gleichzeitig graphisch aufgenommen. Selbstverständlich wurde in jedem einzelnen Versuche vorerst die normale Herzthätigkeit schreiben gelassen und dann erst die Giftwirkung eingeleitet.

Wie aus den beigegebenen Curven auf Tafel X ersichtlich ist, lässt sich die Wirkung auch dieses Pfeilgiftes als die eines ausgesprochenen Herzgiftes bezeichnen. Dieselbe äussert sich im Auftreten einer Bradycardie mit deutlicher verzögerter Diastole, ferner in einer ausgeprägten Neigung zur Gruppenbildung mit folgender Arhythmie. Dabei ist kein wesentlicher Unterschied zu bemerken, je nachdem das Gift subcutan oder durch unmittelbares Aufträufeln auf das Herz (Frosch) zur Wirkung gelangt. Fig. 1 zeigt bei a die normale Herzthätigkeit eines Frosches (No. II) um 11 Uhr 16 Min.; um 11 Uhr 18 Min. erhielt derselbe 1 Tropfen angeträufelt, desgleichen um 11 Uhr 28 Min., um 11 Uhr 38 Min. und, da die Wirkung noch immer nicht deutlich genug war, 2 Tropfen um 11 Uhr 45 Min., also insgesammt 5 Tropfen im Verlaufe einer halben Stunde. Um 11 Uhr 48 Min. zeigt sich eine Verlangsamung des Herzschlages um $^2/_5$ Secunden mit (Fig. 1 b) deutlicher Gruppenbildung je zweier Schläge; um 12 Uhr 7 Min. beträgt die Verlangsamung bereits $1^2/_5$ Secunden und es ist eine bedeutende Verzögerung der Diastole zu sehen (Fig. 1 c). Um 12 Uhr 12 Min. endlich hat der Herzschlag aufgehört. Schön prägt sich die Arhythmie in Fig. 2 c aus (Frosch III: Fig. 2 a normaler Herzschlag um 12 Uhr 50 Min.; um 12 Uhr 54 Min. 0,1 ccm subcutan; um 1 Uhr 13 Min., wie Fig. 2 b zeigt, mächtige Verzögerung der Diastole; Herzstillstand um 1 Uhr 45 Min.). Desgleichen war bei Frosch IV, welcher um 1 Uhr 32 Min. 0,1 ccm subcutan erhielt (Fig. 3 a normale Herzthätigkeit um 1 Uhr 30 Min.), um 1 Uhr 48 Min. (Fig. 3 b) deutliche Gruppenbildung wie oben zu sehen und um 2 Uhr 15 Min. erfolgte der Herzstillstand.

Beim Kaninchen trat zu den geschilderten Erscheinungen noch eine bedeutende Senkung des Blutdruckes hinzu, welche schon in Fig. 4 b gegenüber Fig. 4 a zu bemerken ist: letztere Curve (Carotis) ist vom Kaninchen I um 11 Uhr 13 Min. aufgenommen; um 11 Uhr 14 Min. erhielt das Thier 0,3 ccm subcutan, um 11 Uhr 25 Min., 11 Uhr 34 Min., 11 Uhr 44 Min. und 12 Uhr 2 Min. je 1,0 ccm; um 11 Uhr 37 Min. ist die erwähnte Curve in Fig. 4 b gezeichnet worden, welche nebst der Drucksenkung eine sehr schöne Zwillingsgruppenbildung zeigt. In der folgenden Versuchszeit sank der Schreiber bis unter die Abscisse, weshalb er bedeutend höher gestellt wurde, so dass die Curve in Fig. 4 c,

welche um 12 Uhr 8 Min. aufgenommen ist, nur scheinbar erhöhten Druck zeigt; dagegen aber ist die schon in voriger Curve sichtbare Verlangsamung nun ausserordentlich deutlich, ebenso die Gruppenbildung und die Verzögerung der Diastole. Um 12 Uhr 14 Min. endlich erfolgte nach beständigem Flacherwerden der vollständige Pulsstillstand. Kaninchen II (Fig. 5 a normal um 10 Uhr 35 Min.) erhält um 10 Uhr 37 Min. 0,1 ccm, um 10 Uhr 52 Min. und um 11 Uhr 16 Min. je 0,5 ccm, um 11 Uhr 27 Min. und um 11 Uhr 47 Min. je 1,0 ccm subcutan. Um 11 Uhr 57 Min. (Fig. 5 b) ist eine deutliche Drucksenkung bei Verlangsamung der Schlagzahl und Arhythmie sowie stellenweiser Gruppenbildung vorhanden; um 11 Uhr 48 Min. (Fig. 5 c, gehobener Schreiber) regelmässige Bradycardie und verzögerte Diastole; um 12 Uhr 2 Min. Herzstillstand.

Die nämlichen Erscheinungen wiederholen sich bei Kaninchen III, dessen vier Herzabtheilungen gesondert schreiben gelassen wurden (Fig. 6 a normal um 12 Uhr 29 Min., um 12 Uhr 30 Min. und um 12 Uhr 35 Min. je 0,1 ccm, um 12 Uhr 45 Min. 0,7 ccm subcutan, um 1 Uhr 5 Min. Tod). Bemerkenswerth ist, dass zuerst der linke Vorhof (Aurikel) in seiner Thätigkeit geschädigt ist (Fig. 6 b), während die übrigen Herzabschnitte wesentlich nur Bradycardie zeigen. Um 12 Uhr 53 Min. (Fig. 6 c) und um 12 Uhr 58 Min. (Fig. 6 d) sind bereits nebst der verzögerten Diastole Arhythmien zu sehen im Verein mit Gruppenbildung und schwerer Schädigung der gesammten Herzthätigkeit.

Was die Art des Herzstillstandes betrifft, erfolgte derselbe immer allmählich und zwar in ähnlicher Weise, wie in den Versuchen von Freund und von Fröhlich (s. o.), indem zunächst die Thätigkeit des Kammertheils erlahmte, so dass das Herz nach einiger Zeit wohl noch Contractionen des Vorkammertheils zeigte, die Blutbewegung jedoch in kaum nennenswerther Weise erfolgte. Der schliessliche Zustand des Herzens entsprach ebenfalls einer Systole des Ventrikels und einer starken Diastole des Vorhofes beim Frosch, einer Systole vornehmlich des linken Ventrikels und einer diastolischen Erweiterung des übrigen Herzens, namentlich der Vorhöfe, beim Kaninchen.

Die Erscheinungen, welche ein Thier (Frosch) nach subcutaner Einverleibung von 0,1 ccm äusserlich darbot, waren die eines allmählichen Nachlassens der Erregbarkeit und der Reflexe mit Uebergang in völlige Bewegungslosigkeit, während welcher der Herzstillstand erfolgte. Krämpfe oder sonstige Erscheinungen, welche sich auf eine etwaige Nerven- oder Muskelwirkung hätten beziehen lassen, traten nicht auf.

Fassen wir also die Wirkung des Pachypodiins in wenigen Worten zusammen, so ergiebt sich dieselbe als die eines ausgesprochenen Herzgiftes, analog anderen Pfeilgiften, dessen charakteristischste Erscheinungen sich im Auftreten von Arhythmien, Gruppenbildung, Bradycardie mit Verzögerung der Diastole und im schliesslichen Herzstillstand in Systole des Ventrikels, bezw. linken Ventrikels und Diastole des übrigen Herzens kund geben, wobei dem Stillstand eine starke Senkung des Blutdruckes vorangeht. Ich möchte noch die Bemerkung anknüpfen,

dass zu Demonstrationszwecken und Schulversuchen mir wegen der Deutlichkeit der Erscheinungen und ihrer Mannigfaltigkeit die Verwendung dieses Giftes sehr zweckmässig erscheint.

Berlin, Juli 1905.

Literatur.

Freund, R., Ueber Abyssinin und dessen Vergleich mit einigen Digitalispräparaten. Zeitschrift f. exp. Path. u. Ther. I. 1905.

Fröhlich, A., Observations on the Munchi arrow poison. Journal of Physiology. XXXII. 1905.

Die Erklärung der Curven auf Tafel X befindet sich im Text auf S. 249/50.

XVIII.

Aus der III. medicinischen Klinik der kgl. Charité zu Berlin.

Ueber die Viscosität menschlicher Mageninhalte.

Von

Dr. **C. Pasinetti** aus Venedig.

Weit weniger als die chemischen Eigenschaften menschlicher Mageninhalte sind bisher die physikalischen bezw. physikalisch-chemischen Eigenschaften derselben untersucht worden. Es liegen darüber meines Wissens nur Studien über das specifische Gewicht (H. Strauss u. A.) den osmotischen Druck [Winter, Roth und Strauss, Pfeiffer und Sommer u. A.[1]] und die Oberflächenspannung (Traube und Glücksmann[2]) vor. Dagegen ist die Viscosität menschlicher Mageninhalte meines Wissens noch nicht in systematischen Versuchen erforscht worden. Dieselbe wurde bisher nur am Blutserum, an der Lymphe, der Milch, der Galle, dem Eiereiweiss untersucht (Bottazzi) und es wurde ihre Wichtigkeit für verschiedene Vorgänge im Organismus genauer betont [Ducceschi, Albanese, Cumbo u. A.[3]]. Hürthle gab eine Methode zur Bestimmung der Viscosität des lebenden Blutes an und Hirsch und Beck beschrieben eine Methode, mittelst welcher sie ausgedehnte Reihenuntersuchungen am Blute des Menschen ausgeführt haben[4]).

Aus den Forschungen der verschiedenen Autoren ergab sich, dass die Viscosität (des Blutes wenigstens) in directer Beziehung zu dem specifischen Gewicht (Hürthle, Hirsch und Beck) und zu dem Gehalt an Eiweisskörpern steht. Albanese hat der Viscosität eine sehr grosse Wichtigkeit zugeschrieben, indem er z. B. betont, dass die für das Studium der Herzthätigkeit anwendbare Flüssigkeit nicht nur isotonisch, sondern auch „isoviscös" sein muss, doch wird diese Behauptung von

---

1) cfr. H. Strauss, Ueber den osmotischen Druck menschlicher Mageninhalte und seine Beziehung zum Kochsalzgehalte. Zeitschr. f. klin. Med. 57. Bd. H. 1 u. 2.

2) Traube u. Glücksmann, Pflüger's Arch. 1905.

3) S. Bottazzi, Chimica fisiologica. Vol. II. p. 104 ff.

4) Hirsch und Beck, Eine Methode zur Bestimmung des inneren Reibungswiderstandes des lebenden Blutes beim Menschen. Münchner med. Wochenschrift. 1903.

Bottazzi bestritten, welcher fand, dass der osmotische Druck in keiner Beziehung zur Viscosität steht.

Auf Veranlassung von Herrn Prof. Strauss habe ich einige Untersuchungen über die Viscosität des Mageninhaltes bei verschiedenen Fällen von Magenkrankheiten ausgeführt, welche auf der Männerabtheilung der III. medicinischen Klinik der Charité zur Beobachtung gelangten. Zu Untersuchungen der Viscosität menschlicher Mageninhalte schien aus dem Grunde eine Veranlassung vorzuliegen, weil die Viscosität eines Mageninhaltes für seine Fortbewegung im Magen a priori nicht ganz gleichgültig sein kann.

Zu meinen Bestimmungen benutzte ich den Apparat, welcher in der Arbeit von Hirsch und Beck beschrieben ist, wobei ich der von den Verff. angegebenen Technik folgte. In dem von mir benutzten Apparate betrug die Durchlaufszeit für destillirtes Wasser 16 Secunden. Zur Untersuchung wurde immer der filtrirte Mageninhalt $^3/_4$—1 Stunde nach einem Probefrühstück benutzt.

Da es relativ lange dauerte, bis ich die etwas complicirte Technik der Viscositätsbestimmung in einwandsfreier Weise beherrschte, so habe ich im Anfang zahlreiche Untersuchungen vergebens angestellt und kann hier nur über das Ergebniss von 20 völlig gelungenen Versuchen berichten:

A. Mageninhalte mit freier Salzsäure.

No.	Name	Diagnose	Spec. Gewicht	Schichtungsquotient pCt.	Ges.-Acidität	Congo	freie Salzsäure	Gefrierpunktserniedrigung Grad	Durchlaufszeit (in Sec.)
1.	Do.	Neurosis gastr.	—	26,6	64	+	46	0,51	22,2
2.	Mi.	Hyperacidität	1009	28.5	93	+	34	0,50	21,3
3.	Ka.	Ulcus ventr.	—	63,7	60	+	32	0,49	28
4.	do.	„ „	—	—	58	+	26	0,45	32
5.	Ho.	Chron. Obstipation . .	—	—	68	+	32	0,49	26,3
6.	Br.	„ „ . .	—	—	114	+	76	0,43	24
7.	Ri.	Hyperacidität	1009	—	70	+	52	0,33	20
8.	Fr.	Alim. Hypersecretion .	1012	20	34	+	18	0,25	22
9.	do.	„ „ .	—	—	—	—	—	0,37	18
10.	Si.	Ulcus ventr.	1024	—	52	+	28	0,54	30
11.	Zi.	Gastr. chron.	1014	—	40	+	18	0,40	22,3
12.	Ja.	Ulcus ventr.	1017	50	46	+	38	0,57	24,2
13.	Bo.	Ptosis gastrica	1014	50	62	+	38	0,46	20,2
14.	Sü.	Gallensteine	—	—	51	+	31	0,51	23
15.	Mü.	Hyperacidität	—	—	90	+	86	—	19
16.	Schm.	Catarrh. chron. . . .	—	—	46	+	30	0,34	21

B. Mageninhalte ohne freie Salzsäure.

No.	Name	Diagnose	Spec. Gewicht	Schichtungsquotient pCt.	Ges.-Acidität	Congo	freie Salzsäure	Gefrierpunktserniedrigung Grad	Durchlaufszeit (in Sec.)
17.	Ku.	Tabes dors.	—	—	24	—	—	0,48	28
18.	Br.	Gastr. chronica . . .	1016	50	8	—	—	0,59	31,2
19.	Ha.	Gastr. chronica . . .	1030	40	20	—	—	0,59	31,6
20.	do.	„ „ . . .	1030	—	10	—	—	0,61	41

Aus den hier mitgetheilten Bestimmungen scheint einerseits ein gewisser Parallelismus zwischen Viscosität und specifischem Gewicht, sowie ein gewisser Antagonismus zu den Säurewerthen (es handelt sich stets um anorganische Säuren) hervorzutreten. Dieser Parallelismus, bezw. Antagonismus ist zwar nicht constant in jedem einzelnen Falle zu beobachten, tritt aber doch bei einer zusammenfassenden Betrachtung der Versuche zu Tage. Speciell gehen die hohen Zahlen für die Durchlaufszeit (über 30 Sec.) meist mit hohen Zahlen für das specifische Gewicht parallel. Was die Beziehung der Durchlaufszeit zu den Säurewerthen betrifft, so finden wir bei den Beobachtungen 12, 13, 14, 15 und 16 bei grossen Säurewerthen eine Durchlaufszeit von 24,2, 20,2, 23, 19, 21, bei den Beobachtungen 17, 18, 19, 20 hingegen mit Abwesenheit von HCl eine Durchlaufszeit von 28, 31,2, 31,6 und 41.

Zum osmotischen Druck zeigten die Werthe für die Durchlaufszeit keine ausgeprägten Beziehungen; doch ist hier zu bemerken, dass die Werthe für den osmotischen Druck stets über —0,45° lagen, also etwas hoch waren, wenn die Durchlaufszeit über 24 Secunden betrug.

Da sich also die Durchlaufszeit von Mageninhalten ähnlich verhält, wie das specifische Gewicht, so darf man wohl annehmen, dass sie, wie dies Strauss seiner Zeit für das specifische Gewicht betont hat, wenn auch nicht allein, so doch vorzugsweise von dem Vorhandensein bezw. Fehlen grösserer Mengen von Kohlehydraten abhängig ist, welch' letztere man in subaciden Mageninhalten häufiger anzutreffen pflegt, als in normal-aciden.

Zur Stütze einer solchen Auffassung lassen sich vielleicht auch bis zu einem gewissen Grade die Befunde verwerthen, die ich über die Viscosität verschieden concentrirter Traubenzucker- und Dextrinlösungen erheben konnte. So fand ich:

	für	eine	15	proc.	Traubenzuckerlösung	eine	Durchlaufszeit	von	40	Sec.
	„	„	7,5	„	„	„	„	„	25,3	„
	„	„	3,75	„	„	„	„	„	21	„
und	„	„	15	„	Dextrinlösung	„	„	„	36	„
	„	„	7,5	„	„	„	„	„	25	„
	„	„	3,75	„	„	„	„	„	21	„

Vielleicht spielen aber auch eventuelle bei Subacidität vorhandene Störungen der Eiweissverdauung eine gewisse Rolle. Jedenfalls zeigt sich, dass die Reibung auch des flüssigen Theils eines subaciden Mageninhaltes an der Magenwand im Allgemeinen grösser zu sein pflegt, als bei normal-aciden Mageninhalten und weiterhin ergiebt sich aus den mitgetheilten Befunden die Richtigkeit einer von Strauss gemachten Angabe, dass bei der „Schichtungsprobe“ von Mageninhalten im Sedimentirglase auch die Viscosität eine Rolle

spielt[1]). Das ergiebt sich nicht nur aus den wenigen hier mitgetheilten Untersuchungen, sondern auch aus der allgemeinen Erfahrung, dass bei den subaciden mit hohem specifischen Gewicht einhergehenden Mageninhalten die Schichtung ceteris paribus langsamer und mangelhafter zu erfolgen pflegt, als bei normal-aciden oder hyperaciden Mageninhalten.

---

1) H. Strauss, Zur Differentialdiagnose zwischen motorischer Insufficienz und Hypersecretion des Magens. Berliner klin. Wochenschr. No. 27. 1904.

XIX.

Aus der hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin.

Untersuchungen über die percutane Einverleibung von Arzneistoffen durch Elektrolyse und Kataphorese.

Von

F. Frankenhäuser,
Privatdocent an der Universität Berlin.

Seit die Anschauungen der Elektrochemie festen Fuss in der Elektrotherapie gefasst haben, hat man sich langsam daran gewöhnt, die Verwendung des elektrischen Stromes in der Heilkunde von neuen Gesichtspunkten aus zu betrachten, die ein anderes, gewissermaassen realistischeres Bild geben. Und diese Auffassung hat zu Methoden geführt, welche der Elektrotherapie neue Wirkungskreise auf sicherer wissenschaftlicher Grundlage erschliessen, und für die Zukunft noch eine weitere Entwicklung verheissen.

Die Grundzüge dieses Zweiges der Elektrotherapie sind kürzlich in mustergültiger Weise von Leduc[1]) zusammengefasst worden. Jedem Therapeuten kann die Kenntnissnahme dieses kleinen Werkes nicht dringend genug empfohlen werden.

Den folgenden Untersuchungen soll nur so viel von der modernen Elektrochemie vorausgeschickt werden, als zum Verständniss der percutanen Einverleibung von Arzneimitteln durch den elektrischen Strom nothwendig ist.

Die normale menschliche Haut (von den Schleimhäuten wird in den folgenden Betrachtungen abgesehen) besitzt ein sehr beschränktes Aufsaugungsvermögen für Arzneimittel. Sie setzt der Einverleibung der meisten festen, flüssigen und gasförmigen Mittel einen so überaus grossen Widerstand entgegen, dass diese Mittel entweder gar nicht, oder nur in ganz verschwindend geringen Mengen in den Organismus eindringen können, falls sie nicht, wie das Jod, Salicylsäure u. dergl. die Epidermis verletzen.[2]) Dadurch wird der äusseren Wirkung von Arzneistoffen,

---

1) Die Jonen- oder elektrolytische Therapie. Leipzig 1905. Johann Ambrosius Barth.

2) Eine gute Zusammenstellung der betr. Literatur findet sich in der Inauguraldissertation von O. Gerko, Die Frage der Resorption und Durchgängigkeit der intacten äusseren Haut des Menschen. Berlin 1905.



welche als Bäder, Umschläge, Tincturen, Linimente, Salben u. dergl. angewendet werden, eine sehr enge Grenze gezogen; sie wird grössten Theils auf das physikalische Gebiet (Schutz gegen Verdunstung gegen mechanische und thermische Insulte und Reize) verwiesen. Es ist mir nur ein Mittel bekannt, den Widerstand der Haut gegen die Einverleibung der Arzneimittel sicher und gesetzmässig zu überwinden. Dieses Mittel ist der elektrische Strom.

Schickt man den galvanischen Stom durch die unversehrte Haut des lebenden Menschen vermittelst Elektroden, die mit Lösungen bestimmter Arzneimittel befeuchtet sind, so dringen diese Arzneimittel nach ganz bestimmten Gesetzen durch die intacte Haut hindurch in den Organismus ein.

Zum Verständniss dieses Vorganges ist es nöthig, einen Blick auf die heutige Auffassung von wässerigen Lösungen zu werfen.

Wenn ich 1 Gramm-Aequivalent (= 58,5 g) Kochsalz in 1000 g Wasser löse, so hätte ich es nach der früheren Anschauung in der Lösung lediglich mit 2 Stoffen, dem Wasser H_2O und dem Kochsalze NaCl zu thun. Die neuere Elektrochemie hat uns gelehrt, dass diese Auffassung nicht richtig ist.

Bei der Lösung zerfällt vielmehr ein grosser Theil des Kochsalzes, im gegebenen Falle etwa 75 pCt., und bildet zwei neue Verbindungen: Natriumion und Chlorion. Natriumion besteht aus der Verbindung des Natriummoleküls mit einem ausserordentlich kleinen Molekül, das eine positive elektrische Ladung hat, dem Katelektron (= $\oplus$). Chlorion besteht aus der Verbindung des Chlormoleküls mit einem ausserordentlich kleinen Molekül, das eine negative elektrische Ladung hat, dem Anelektron (= $\ominus$). Wir haben also in der Lösung ausser Wasser (H_2O) und Kochsalz (NaCl) Natriumion (Na $\oplus$) und Chlorion ($\ominus$ Cl). Die Bildung dieser Jonen nennt man Dissociation des Salzes[1])

Gänzlich analoge Vorgänge spielen sich bei der Auflösung aller Elektrolyte, d. h. aller Salze, Säuren, Laugen und verwandter Chemikalien in Wasser ab. Je nach der chemischen Formel dieser Elektrolyte bilden sich Hydrogenion (H $\oplus$), Kaliumion (K $\oplus$), Lithiumion (Li $\oplus$), Calciumion (Ca $\oplus_2$), Magnesiumion (Mg $\oplus_2$), Zinkion (Zn $\oplus_2$), Quecksilberion (Hg $\oplus_2$), Silberion (Ag $\oplus$), Eisenion (Fe $\oplus_2$) und Hydroxylion ($\ominus$OH), Chlorion ($\ominus$ Cl), Bromion ($\ominus$ Br), Jodion ($\ominus$ J), Sulfation ($\ominus_2 SO_4$), Nitration ($\ominus$ NO_3), Carbonation ($\ominus_2 CO_3$) u. s. w. Diese Jonen verhalten sich wie gesättigte chemische Verbindungen, sie zeigen alle Eigenschaften der gewöhnlichen Moleküle, aber dazu noch gewisse neue Eigenschaften, welche eben auf das Vorhandensein der elektrischen Ladung zurückzuführen sind.[2])

Eine elektrolytische Lösung enthält also: 1. elektrisch active Be-

1) Auch das Wasser dissociirt sich und zwar im Hydrogenion (H $\oplus$) und Hydroxylion ($\ominus$ OH). Diese Dissociation ist aber so gering, dass sie für unsere Betrachtungen keine practische Bedeutung hat.

2) Vergl. W. Nernst, Theoretische Chemie. 3. Aufl. Stuttgart 1900. S. 345ff.



standtheile, die Jonen, 2. elektrisch inactive Bestandtheile, d. h. die nichtdissociirten Moleküle der Elektrolyte und des Wassers; ausserdem können auch nichtelektrolytische Bestandtheile, Zucker, Eiweiss u. dgl. in der Lösung vorhanden sein.

Auf diese Eigenschaften ist die elektrische Leitfähigkeit der Lösungen zurückzuführen, und ebenso die Möglichkeit, Bestandtheile dieser Lösungen durch den elektrischen Strom dem menschlichen Körper percutan einzuverleiben.

Zur Erklärung des letzteren Vorganges kommen zwei grundsätzlich ganz verschiedene Erscheinungen in Betracht, welche leider selbst von Elektrotherapeuten häufig miteinander verwechselt werden, und zwar wird die eine, die Elektrolyse, in ihrer therapeutischen Verwendbarkeit meist sehr unterschätzt, die andere, die Kataphorese, meist sehr überschätzt, wenigstens in der deutschen Literatur.

Die principielle Bedeutung und die Gegensätze beider Vorgänge seien hier kurz umrissen.

1. Die Elektrolyse.

Die Jonen bieten durch ihre elektrische Ladung einen directen Angriffspunkt für die elektromotorische Kraft; die Anionen werden von der Anode angezogen, von der Kathode abgestossen, die Kationen werden von der Kathode angezogen und von der Anode abgestossen. Hierdurch kommt ein gleichmässiges Wandern aller Anionen in der Richtung nach der Anode, aller Kationen nach der Kathode zu Stande, sobald man durch eine elektrolytische Lösung den galvanischen Strom leitet. In dieser Wanderung der Jonen besteht eben der galvanische Strom, und die Widerstände, welche sich dieser Wanderung entgegensetzen und von der elektromotorischen Kraft überwunden werden müssen, machen sich daher unmittelbar als Widerstände gegen den elektrischen Strom bemerkbar.

Der elektrische Widerstand der menschlichen Haut ist ausserordentlich gross. Trotzdem wird er von unseren Elektrisirmaschinen überwunden. Die Thatsache, dass die menschliche Haut galvanische Ströme passiren lässt, wenn auch unter sehr starkem Widerstand, ist gleichbedeutend mit der Thatsache, dass sie unter starkem Widerstande die Jonen passiren lässt, und zwar, dass sie an der Anode Kationen in den Körper eintreten lässt, Anionen aus dem Körper austreten lässt und an der Kathode Anionen ein-, Kationen austreten lässt. Es treten mit den gleichen Strommengen äquivalente Mengen der Jonen durch die Haut (Faraday'sches Gesetz).

Das Wasser, in welchem die Jonen gelöst sind, spielt bei diesen Vorgängen eine ganz passive Rolle als Träger der Jonen. Es stellt gewissermaassen ein Gewässer dar, auf welchem die mit Elektricität beladenen Schiffe aus eigener Kraft nach Norden und nach Süden fahren, einerlei ob dies Gewässer selbst Strömung zeigt oder nicht.

Dies sind in Kürze dargestellt die theoretischen Voraussetzungen; wie gestaltet sich nun die praktische Verwendbarkeit der elektrolytischen Vorgänge?

Es hat sich gezeigt, dass die Elektroden ganz specifische chemische Wirkungen erzielen[1]), je nachdem sie mit den verschiedenen wässrigen elektrolytischen Lösungen befeuchtet sind. Diese Wirkungen folgen genau dem Faraday'schen Gesetz, d. h. sie sind qualitativ an der Anode ausschliesslich abhängig von den Kationen der Lösung, mit der die Elektrode befeuchtet ist, an der Kathode ausschliesslich von den Anionen der Lösung. Quantitativ sind sie ausschliesslich abhängig von den Strommengen, welche zur Verwendung kommen, die localen Wirkungen auf der Haut ausserdem noch von der Grösse der Eintrittsstelle des Stromes. Und zwar lassen sich auf diese Weise äusserst energische Wirkungen erzielen, welche den therapeutischen Bedürfnissen bei weitem genügen. Kann man doch bei Thierversuchen rasch den Tod hervorrufen, wenn man z. B. das Cyanation von der Kathode aus oder das Strychninion von der Anode aus elektrolytisch einverleibt.

Therapeutisch lassen sich die mannigfachsten allgemeinen und localen Wirkungen durch die elektrolytische Einverleibung von Medicamenten erzielen. Die Zahl solcher verschiedener Wirkungen ist nicht nur ebenso gross als die Zahl aller existirenden Jonen, sie ist viel grösser. Denn durch Combination verschiedener Jonen in den Lösungen, die man anwendet, lassen sich wieder unzählige neue Wirkungen erzielen.

Eine sehr geringe Hautreaction[2]) rufen hervor die Jonen der Leichtmetalle (Na ⊕, K ⊕, Li ⊕) und der Halogene (Cl ⊖, J ⊖, Br ⊖). Diese können daher leicht in grosser Menge durch die Haut in den Kreislauf eingeführt werden. So können sie entweder zur Entfaltung ihrer specifischen Allgemeinwirkung (Lithium-, Brom-, Jodsalze!) oder dazu verwendet werden, um andere, heftiger wirkende Salze durch ihre Beimischung weniger heftig local wirken zu lassen (z. B. $HgCl_2 + NaCl$).

Stärker reizend wirken die Erdalkalien Ca $\oplus_2$ und das Magnesium Mg $\oplus_2$, sowie die Säureradikale $\ominus_2 SO_4$, $\ominus NO_3$ u. s. w. Sie geben je nach der verwendeten Strommenge und -dichte charakteristische Reizung der Haut bis zur Aetzung.

Unbedingt stark ätzend wirken das Hydroxylion der Säuren (H ⊕), die Jonen der Schwermetalle (Zn $\oplus_2$, Cu $\oplus_2$, Hg $\oplus_2$, Ag ⊕, Fe $\oplus_2$), einiger Säureradicale ($\ominus_2 CrO_4$, $\ominus MnO_4$) und das Hydroxylion der Laugen (⊖ OH), wenn sie nicht stark mit indifferenten Jonen vermischt werden.

Der Charakter der Aetzung hängt von der Qualität der verwendeten Jonen und der Quantität des angewendeten Stromes ab.

Specifische locale und allgemeine Wirkungen (Anästhesie, Analgesie, Anämie u. s. w.) lässt sich ferner erzielen durch die Anwendung der organischen Jonen (Morphin ⊕, Cocain ⊕, ⊖ Salicylat u. s. w.). Kurzum die Wirkungen dieser elektrolytischen wässrigen Lösungen sind unzählige und wir sind noch weit davon entfernt, sie alle durchgeprüft zu haben.

---

1) Vergl. Leduc, Jonentherapie s. o. Frankenhäuser, Das Faraday'sche Gesetz in der Elektrotherapie. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 41. S. 17f.

2) Exacte Angaben über die Methode und die Dosirung des Stromes finden sich in den oben angeführten Schriften.



2. Die Kataphorese.[1])

Neben der Fortführung der Jonen nach dem Faraday'schen Gesetze findet in einer elektrolytischen Lösung, welche von einem elektrischen Strome durchflossen wird, in gewissen Fällen, nämlich wenn die Lösung sich in engen Röhren oder Poren befindet, noch eine Fortführung der ganzen Flüssigkeit, also auch der nichtdissociirten elektrisch inactiven Elemente statt, und zwar in der Richtung von der Anode nach der Kathode (Ausnahme von dieser Regel s. unten). Diese Strömung nennt man Kataphorese oder auch elektrische Endosmose.

Am einfachsten ist dieser Vorgang zu beobachten, wenn man die Biegung eines U-Rohres mit Watte füllt oder durch ein Diaphragma von Thon, Gips oder thierischer Membran absperrt. Füllt man beide Schenkel des Rohres mit Wasser und schickt dann einen galvanischen Strom hindurch, so findet ausser der Elektrolyse eine Bewegung des Wassers statt, d. h. an der Anode sinkt der Wasserspiegel, an der Kathode hebt er sich. Lösungen von Kupfervitriol, Zinkvitriol, schwefelsaurem Kali und Natron zeigen diese Erscheinung schwächer, Alkohol zeigt sie stärker als Wasser, verdünnte Schwefelsäure gab die Erscheinung nicht.

In Thondiaphragmen ergaben sich folgende Regeln für die Kataphorese:

1. Die Menge der in gleichen Zeiten durch den galvanischen Strom in den Thoncylinder nach der Kathode zu hineingeführten Flüssigkeit ist der Intensität des Stromes direct proportional.

2. Die von demselben galvanischen Strome in der Zeiteinheit durch die Thoncylinder geführte Flüssigkeitsmenge ist unabhängig von der Grösse der Oberfläche der Cylinder.

3. Das Verhältnis der durchgeführten Flüssigkeitsmenge zur Stromstärke (m) ist unahängig von der Dicke der Thonplatte.

4. Die Kraft, mit welcher ein galvanischer Strom die Flüssigkeit durch ein Diaphragma von bestimmtem Durchmesser hindurch treibt, wird durch die Druckhöhe gemessen, bis zu welcher die Flüssigkeit unter dem Einflusse des galvanischen Stromes ansteigt.

Diese Kraft (h) ist der Intensität des Stromes (i), dem specifischen Leitungswiderstand der Flüssigkeit (r), der Dicke der Wand (d) direct proportional und der Oeffnung der Wand (o) umgekehrt proportioal $\left(h = \frac{c.\ i.\ r.\ d}{o}\right)$

Da nun der Ausdruck $\frac{i.\ r.\ d}{o}$ nichts anderes bedeutet als die Potentialdifferenz (e) des elektrischen Stromes zu beiden Seiten der Oeffnung o der Wand von der Dicke d, so folgt hieraus der Satz:

Die Kraft, mit welcher der galvanische Strom kataphorisch die Flüssigkeit durch ein gegebenes Thondiaphragma hindurchtreibt, ist der

---

1) Vgl. Wiedemann, Lehre von der Elektricität. Bd. I. Braunschweig 1893. — Winkelmann, Handbuch der Physik. Breslau 1893. Bd. 3, 1.

Spannungsdifferenz zu beiden Seiten der Thonzelle proportional.

Von hohem Interesse sind daher auch die Untersuchungen von Quincke, der mit sehr hohen Spannungen arbeitete. Er verwendete in der Regel nicht den galvanischen Strom, sondern die Entladungen von Leydener Flaschen.[1])

Seine Ergebnisse sind kurz zusammengefasst folgende:

1. Die treibende Kraft ist proportional der Elektricitätsmenge, welche in der Leydener Flasche angehäuft war.

2. Sie ist proportional der Länge der von der Elektricität durchflossenen Flüssigkeitsstrecke.

3. Sie ist bei gleicher elektromotorischer Kraft dem Quadrate des Röhrenradius umgekehrt proportional.

4. Sie wird durch Zusatz von Salzen und Säuren zu reinem Wasser bedeutend vermindert.

5. Sie wird durch die Substanz der Röhrenoberfläche beeinflusst.

6. Reiner Alkohol zeigte dieselben Ergebnisse wie Wasser.

7. Einzelne Flüssigkeiten werden in entgegengesetzter Richtung wie Wasser fortgeführt, also nicht von der Anode zur Kathode, sondern umgekehrt (negative Kataphorese).

So zeigte eine bestimmte Sorte Alkohol (wahrscheinlich organisch verunreinigt) negative Kataphorese. Terpentinöl zeigte je nach der Substanz der Röhren bald negative, bald positive Kataphorese, ebenso Schwefelkohlenstoff.

Dabei zeigten sich alle ermittelten Gesetze hier ebenso gültig wie bei den Flüssigkeiten mit positiver Kataphorese.

Auf die Kataphorese fester Partikel einzugehen, ist hier nicht der Platz.

Eine interessante Beobachtung, welche in der medicinischen Literatur bisher allzuwenig Beachtung gefunden hat, stammt von Hittorf[2]). Sie betrifft das Verhalten thierischer Häute zur Kataphorese. Diese verhalten sich gegen eine Anzahl von Salzen, zu denen Salze von Alkalien (K, Na, NH_4, Li) gehören, wie die Thonplatten. Die vom Strom bei der Kataphorese hindurchgetriebene Lösung bewegt sich nur in der Richtung von der Anode nach der Kathode, und behält ihre quantitative Zusammensetzung bei.

Aber gegen die meisten Elektrolyte in wässerigen Lösungen zeigt die thierische Membran (H. benutzte Material aus gespaltener Darmwand) ein anderes Verhalten. Sie scheidet in ihren Poren die ursprüngliche Lösung in eine verdünntere und eine concentrirtere. Erstere wird in der Richtung von der Anode nach der Kathode, also im Sinne der positiven Kataphorese bewegt; letztere geht, vielleicht wegen geringerer Reibung, und daher in grösseren Mengen in umgekehrter Rich-

1) Quincke, Pogg. Ann. 113. S. 513. 1861.

2) Das Verhalten der Diaphragmen während der Elektrolyse. Zeitschr. f. Elektrochemie 1902. No. 30. S. 481.

tung, und tritt an der der Anode zugewandten Seite aus, wird also im Sinne der negativen Kataphorese bewegt.

Die Kataphorese hat nun schon sehr frühzeitig die Aufmerksamkeit der Aerzte erweckt und es hat nicht an Versuchen gefehlt, sie insbesondere zur percutanen Einverleibung von Arzneistoffen der Heilkunde dienstbar zu machen[1]). Ja man findet noch vielfach, ganz besonders bei uns in Deutschland, die Ansicht verbreitet, die Kataphorese allein biete die Möglichkeit der Einverleibung von Arzneimitteln durch die intacte Haut hindurch.

Allerdings hat sich trotzdem die Kataphorese als praktisch brauchbare Methode weder in der allgemeinen noch in der specialistischen Therapie einzubürgern vermocht. Das hat seinen guten Grund: Alle Versuche, welche angestellt werden, die Kataphorese der Therapie dienstbar zu machen, leiden durchweg an einem gewissermaassen historischen Fehler. Dieser stammt aus der Zeit, als die Elektrochemie noch weniger ausgebildet war; er ist nachweislich seit mehr als 30 Jahren von einem Autor auf den anderen übergegangen. Dieser Fehler ist die Unterschätzung der oben geschilderten Wirkung der elektrolytischen Einverleibung der elektrolytischen Arzneimittel; indem die Autoren es versäumten die Mitwirkung der Elektrolyse bei ihren Versuchen genügend in Rechnung zu setzen, kamen sie zu falschen Anschauungen und zu falschen Methoden[2]).

Die Methode, welche zur kataphorischen Einverleibung von Arzneistoffen dienen soll, ist folgende:

Es werden besondere Hohlelektroden verwendet, welche mit der einzuverleibenden Flüssigkeit (Cocainlösung, Jodkalilösung u. dergl.) gefüllt werden, und zwar werden beide Elektroden mit dieser Flüssigkeit gefüllt auf die Haut gesetzt. Dann wird der galvanische Strom geschlossen, und alle 5 Minuten gewendet, so dass jede Elektrode abwechselnd Anode und Kathode wird. Die Sitzungen dauern sehr lange; so wurde zu einer Anästhesirung der Haut durch Cocain 20 bis 25 Minuten, zu einer Jodkalieinverleibung 41 Minuten, zu einer Quecksilbereinführung 1 Stunde Zeit gebraucht.

Die Stromwendung wird deswegen für nöthig gehalten, weil die Anfangs lebhafte Kataphorese mit der Stromdauer bald nachlasse, bei der Stromwendung aber wieder ansteige, so dass man bei einer Stromwendung von je 5 Minuten die günstigsten Verhältnisse für die Kataphorese habe. Wegen der nothwendigen Stromwendung werden beide Elektroden mit dem betreffenden Arzneistoffe beschickt, da abwechselnd die eine und die andere Elektrode die Rolle der Anode übernehmen muss. Denn nur von der Anode aus erfolge die Einverleibung der Arzneistoffe, nehmen die betreffenden Autoren an.

---

1) Vergl. Karfunkel, Beiträge zur Kataphorese. Ein Gesammt-Ueberblick über den gegenwärtigen Stand der Frage mit einigen Untersuchungen. Arch. f. Dermat. u. Syph. XLI. 1897.

2) H. Munk, Ueber die galvanische Einführung differenter Flüssigkeiten u. s. w. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1873. S. 506.



Und was lässt sich mit dieser Methode erreichen?

Nichts anderes als die Einverleibung von Elektrolyten, also von Ionen (Alkaloid ⊕, Hg ⊕, ⊖ J u. s. w.), wie sie weit schneller einfacher und besser dosirbar durch die Elektrolysemethode nach dem Faraday'schen Gesetze geschieht.

Niemals ist bisher eine zweifellos kataphorische Einverleibung von Arzneistoffen in den menschlichen Organismus nachgewiesen worden, wenn die Mitwirkung der Elektrolyse ausgeschlossen war:

Niemals sind Anionen (Arsen, Jod, Salicyl, Chromsäure etc.) dem Körper einverleibt worden, wenn sie nur von der Anode aus, also durch Kataphorese eindringen konnten. Aeltere positive Angaben sind durch neuere Nachprüfungen widerlegt.

Niemals sind elektrisch neutrale Körper, also Wasser, Zucker, Glycerin, Alkohol, Aether, Chloroform, Oel etc. in nachweisbaren Mengen durch den galvanischen Strom in den lebenden menschlichen Körper eingeführt worden[1]), während doch gerade die charakteristische Leistung der Kataphorese darin besteht, dass sie die elektrisch neutralen Massen in Bewegung setzt und durch die Membranen hindurchtreibt.

Es bleibt also zur Zeit von den angeblichen therapeutischen Leistungen der Kataphorese nichts übrig, was nicht auf Elektrolyse zurückzuführen wäre.

Es fehlt vielmehr nicht an Beweisen, dass thatsächlich bei der üblichen Anwendung des galvanischen Stromes auf die Haut des lebenden Menschen die Kataphorese vollkommen hinter der Elektrolyse zurücktritt. Schon im Jahre 1873 fiel es Munk[2]) auf, dass die Chromate von der Kathode nach der Anode, also der Kataphorese entgegen, wandern. Leider war die damalige Zeit dermaassen von der Ueberschätzung der Kataphorese beherrscht, dass dieser deutliche Hinweis auf das Ueberwiegen elektrolytischer Vorgänge unbeachtet blieb. Heute wissen wir, dass nicht nur das Chromation, sondern alle Anionen (Arsenation, Carbonation, Chlorion, Bromion, Eosinion, Jodion, Ichthyolation, Manganation, Pikration u. s. w.) bei der therapeutischen Anwendung des Stromes der Stromrichtung entgegen wandern, ohne irgendwie merkbar von der Kataphorese beeinflusst zu werden. Es ist leicht zu zeigen, wenn man beide Elekroden mit Lösungen von pikrinsauren oder chromsauren Salzen oder von Eosin befeuchtet, dass die betreffenden gefärbten Moleküle nur an der Kathode in die menschliche Haut eindringen, während sie an der Anode von der Haut weggetrieben und durch die farblosen Ionen (Chlorion, Carbonation) der Körpersäfte ersetzt werden.

Dieser Austritt von Chlorion und Carbonation aus dem Körper nach der Anode zu lässt sich chemisch nachweisen. Ebenso lässt sich chemisch nachweisen, dass bei derartigen Versuchen das Jodion nur

1) Die Angaben, dass es gelungen sei, Chloroform durch Kataphorese einzuverleiben, haben sich als nicht stichhaltig erwiesen. Vergl. Karfunkel, Gerke, a. a. O. Kahn, Das Resorptionsvermögen der intacten Haut. Dissertation. Strassburg 1891. S. 50.

2) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1873. S. 329.



von der Kathode aus einverleibt werden kann, und nicht wesentlich von der Kataphorese dabei beeinflusst wird. Jod lässt sich in grossen Mengen durch die intakte Haut von der Kathode aus einverleiben und dann im Urin nachweisen[1]). Dass es aber von der Anode und auf kataphorische Weise nicht in den Körper eindringen kann, beweist folgender Versuch:

Ich befeuchte einen 8fachen Bausch von aschefreiem Filtrirpapier mit einer 5proc. Lösung von reinem Jodnatrium in destillirtem Wasser. Diesen Bausch bringe ich zwischen die Anode und die menschliche Haut, welche durch wasserdichten Verbandstoff soweit geschützt ist, dass der Strom aus dem Bausch nur durch eine Lücke des Verbandstoffes, die 1 qcm gross ist, in die Haut übertreten kann. So lasse ich 10 M.-A. 5 Minuten lang wirken. Nehme ich nun mit dem Filtrirpapier, das den Bausch bildete, die Jodreaction vor, indem ich es mit einer Lösung von Salzsäure mit freiem Chlor beträufele, so zeigt es im Allgemeinen deutliche Braunfärbung. An der Stelle jedoch, wo der Bausch mit der Haut in directer Berührung war, fehlt die Jodreaction; hier bleibt vielmehr ein deutlicher weisser Fleck. Das Jod ist also von der Haut nach der Anode zu zurückgewichen, entsprechend den Gesetzen der Elektrolyse und entgegen den Gesetzen der Kataphorese. Dieser Vorgang zeigt deutlich, wie unzweckmässig die übliche Methode der Kataphorese ist, wenn es sich darum handelt, Jod einzuverleiben.

So lange aber die Kataphorese als therapeutische Methode keine eigenen zweifellos kataphorischen Erfolge aufzuweisen hat, stellt sie überhaupt für die Praxis nichts dar, als eine überflüssige, complicirte und unzuverlässige Methode der elektrolytischen Einverleibung von Arzneistoffen.

Nun sind aber bisher noch bei Weitem nicht alle Hilfsmittel herangezogen worden, welche möglicher Weise sich zur Einverleibung von Arzneistoffen vermittelst der Elektricität — sei es durch Elektrolyse oder durch Kataphorese — nützlich erweisen könnten. Es schien mir daher nothwendig, zunächst auf zwei neuen Wegen vorzugehen, welche vielleicht der weiteren Aufklärung dieses Gebietes der Therapie dienen könnten. Erstens benutzte ich eine Reihe von Lösungen, deren Eigenschaften von den bisher benutzten abwichen, zweitens versuchte ich die Wirksamkeit einer Reihe neuer Formen der Elektricität.

Man hat bisher mit Ausnahme einiger ganz offenbar auf Missverständnissen beruhender Versuche (Chloroform s. o.) die Elektroden ausschliesslich mit wässerigen Lösungen von Elektrolyten zur elektrolytischen und kataphoretischen Einverleibung von Arzneistoffen befeuchtet.

Nun ist ja allerdings das Wasser der in der Elektrochemie fast ausschliesslich bevorzugte Ionenträger, da es die Elektrolyte stärker dissociirt, als irgend eine andere Flüssigkeit. Damit ist aber nicht gesagt, dass nicht auch andere Lösungsmittel elektrolytische, also leit-

1) Vergl. Frankenhäuser, Das Faraday'sche Gesetz in der Elektrotherapie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 41. p. 17ff.



fähige Lösungen zu liefern vermöchten. Wenn sie auch durchweg keinen so hohen Dissociationsgrad in den gelösten Elektrolyten hervorbringen, also ceteris paribus weniger Ionen enthalten, als das Wasser, so zeichnen sich doch manche Lösungsmittel vor dem Wasser in ihrer Eigenschaft als Ionenträger dadurch aus, dass sie der Wanderung der Ionen einen geringeren Widerstand entgegensetzen, als das Wasser[1]).

Ich habe mich davon überzeugt, dass die Lösungsmittel unseres Arzneischatzes in viel grösserem Umfange, als man gewöhnlich annimmt, die Fähigkeit haben, elektrolytische Lösungen, die praktisch verwendbar sind, zu bilden. Und damit rückt eine grosse Anzahl von Arzneistoffen in das Interessengebiet der therapeutischen Elektrolyse und Kataphorese. Denn die erste Bedingung für die Einverleibung der Arzneistoffe durch den galvanischen Strom ist eine bemerkbare Leitfähigkeit. Sonst kann kein Elektricitätsaustausch zwischen dem Körper und der Elektrode durch die Flüssigkeit hindurch stattfinden, also kann auch kein elektrischer Strom die Arzneimittel einverleiben.

Es gelingt, fast alle für uns in Frage kommenden Lösungsmittel, auch diejenigen, welche so recht als der Inbegriff von Isolatoren gelten, durch Auflösung von Elektrolyten in demselben Sinne leitfähig zu machen, wie das Wasser, d. h. sie zu Trägern der Ionen zu machen.

Im Folgenden seien einige der wichtigsten von mir untersuchten Lösungen kurz besprochen.

A. Nicht wässerige elektrolytische Lösungen.

a) Alkohol. Der Alkohol giebt sehr viele und sehr gut leitende elektrolytische Lösungen. Der in den Apotheken käufliche Alkohol absolutus, der bis zu 99 Volumprocent wasserfrei ist, ergiebt schon an und für sich, wenn man ihn auf mehrfache Lagen aschefreien Filtrirpapieres zwischen die Elektroden einer kräftigen galvanischen Kette bringt, am Galvanometer einen deutlichen Ausschlag. Er enthält wahrscheinlich kleine Mengen gelöster Elektrolyte als Verunreinigung, ganz ebenso wie das käufliche destillirte Wasser.

Entzieht man dem käuflichen Alkohol absolutus seinen kleinen Wasserrest durch Cuprum sulfuricum anhydricum, so nimmt seine Leitfähigkeit nicht ab.

Um einen brauchbaren feuchten Leiter abzugeben, löst und dissociirt der Alkohol genug auch von solchen Elektrolyten, welche nicht im gewöhnlichen Sinne als leicht in Alkohol löslich betrachtet werden. So giebt der Zusatz von Chlornatrium zu Alkohol eine Lösung, welche schon recht gut leitet.

Eine ganz vorzüglich leitende Lösung giebt Jodnatrium, das in Alkohol leicht löslich ist.

Auch Bromkalium, Jodkalium und Bromnatrium geben gut leitende Alkohollösungen.

Eine sehr gut leitende Lösung ergiebt der Zusatz von concentrirter

1) Vergl. Nernst, Theoretische Chemie s. o.

Schwefelsäure zum Alkohol. Es bildet sich hierbei Aethylschwefelsäure, $C_2H_5HSO_4$.

Ebenso ergiebt der Zusatz von Natriumhydrat zu Alkohol eine sehr gut leitende Lösung, die sich allerdings bald unter Bräunung zersetzt.

Auch Salze von Schwermetallen, z. B. Quecksilbersublimat und Chlorzink geben mit Alkohol gut leitende Lösungen.

Salicylsäure, Benzoesäure, Resorcin, Essigsäure, Milchsäure, Ameisensäure, Ichthyol und viele andere organische Mittel der Pharmakopoe geben ebenfalls sehr gut leitende alkoholische Lösungen.

Acidum tannicum und gallicum geben dagegen trotz ihrer grossen Löslichkeit in Alkohol eine sehr schlechte Leitfähigkeit.

b) Glycerin. Reines Glycerin ist ebenfalls an und für sich ein schlechter Leiter. Es kann aber nicht nur in demselben Grade und Umfang wie der Alkohol leitfähig gemacht werden, sondern noch weit mehr. Insbesondere dissociirt es die Mineralsalze meist sehr gut. Kalium bichromatum und Cuprum sulfuricum z. B., welche von Alkohol nur ganz minimal gelöst und dissociirt werden, geben den Glycerinlösungen eine ganz ausgezeichnete Leitfähigkeit.

c) Aether sulfuricus ist im Allgemeinen zur elektrischen Einverleibung von Arzneimitteln wenig geeignet, schon weil seine grosse Flüchtigkeit ihn recht unhandlich macht. Immerhin ist es principiell recht interessant, dass auch der reine Schwefeläther elektrolytische Lösungen bildet. So erhält man eine ganz ausgezeichnet leitende Lösung, wenn man zu Aether Jodnatrium-Alkohol zusetzt.

Auch andere Elektrolyte, z. B. Essigsäure, Ameisensäure, Chrysarobin, Ichthyol geben in Aether gelöst gut leitende Lösungen.

d) Chloroform ist in reinem Zustande nicht leitend. Er kann aber durch eine ganze Reihe von Elektrolyten leitend gemacht werden; z. B. durch Lösung von Jodnatrium-Alkohol, Natriumhydrat-Alkohol, Essigsäure, Chrysarobin, Ichthyol u. s. w.

e) Fette Oele sind in reinem Zustande im Allgemeinen als hervorragende Nichtleiter, Isolatoren, bekannt. Aber auch diese lassen sich eine gewisse Leitfähigkeit beibringen, wenn man Elektrolyte darin löst. So wird z. B. Mandelöl und Ricinusöl durch Zusatz von Jodnatrium-Alkohol ziemlich gut leitend. Die Lösung ist bräunlich; diese Farbe beruht auf dem Freiwerden von Jod. Olivenöl wird z. B. leitend, wenn man ätherische Essigsäurelösung zusetzt.

f) Aetherische Oele lassen sich ebenfalls leitend machen, z. B. Oleum lavandulae durch Zusatz von Jodnatrium-Alkohol. Es tritt dabei aber eine chemische Reaction ein. Das Oel gelatinirt und bräunt sich durch freies Jod.

g) Vasogenum liquidum aus der Apotheke bezogen zeigte schon im unvermischten Zustande gute Leitfähigkeit bei alkalischer Reaction. Die Leitfähigkeit blieb aber auch sehr gut, wenn Essigsäure oder Salicylsäure zugesetzt wurde und dadurch die alkalische Reaction verschwand.

h) Paraffinum liquidum erscheint von allen untersuchten

Lösungsmitteln am wenigsten geeignet, elektrolytische Lösungen zu bilden. Immerhin gelang es mir durch Zusatz einer gut leitenden Ichthyol-Chloroformlösung zu 5 Theilen Paraffinum liquidum eine schwach leitende, durch Zusatz derselben Lösung zu 2 Theilen Paraffinum liquidum eine gut leitende Mischung zu erhalten. Es ist allerdings zweifelhaft, ob es sich dabei um eine Lösung in Paraffin im engeren Sinne des Wortes handelte.

B. Elektrolytische Lösungen in mehreren Lösungsmitteln.

Ebenso gut wie Wasser, Alkohol, Glycerin, Aether, Chloroform, Oel u. s. w. durch Lösung von Elektrolyten „leitfähig", d. h. zum Träger von Jonen gemacht werden kann, können auch Gemische von Wasser-Alkohol, Alkohol-Glycerin, Alkohol-Aether, Chloroform-Oel u. dergl., aber auch Gemische von drei und mehr dieser Lösungsmittel leitfähig gemacht werden durch solche Elektrolyte, welche sich in dem combinirten Lösungsmittel auflösen und dissociiren.

Ebenso kommen nicht nur einzelne gelöste Elektrolyte in Betracht, sondern auch die Combination mehrerer oder vieler in einem oder mehreren Lösungsmitteln.

Schliesslich behalten die Lösungen ihre Eigenschaft als leitende Flüssigkeit auch dann, wenn sich ausser den Elektrolyten noch elektrisch neutrale Stoffe, z. B. Zucker, Eiweiss u. s. w. in der Lösung befinden.

In Folge dessen sind die meisten Solutionen, flüssige Extracte, Spiritusse, Tincturen u. s. w. unserer Pharmakopoe in gewissem Grade leitfähig, gehören also zu denjenigen Stoffen, deren percutane Einverleibung mit Hülfe des galvanischen Stromes von vornherein möglich erscheint.

Diese Thatsache hat für uns ein doppeltes Interesse: Erstens gelangt durch sie eine ganze Anzahl pharmaceutischer Präparate in den Bereich unserer Wirksamkeit, welche ihm vorher entzogen waren, zweitens trägt ein Vergleich der Erfahrungen, welchen wir mit der percutanen Einverleibung wässriger Lösungen gemacht haben, und der Erfahrungen, welche wir mit alkoholischen, glycerinigen u. s. w. Lösungen machen, dazu bei, unsere Auffassung über das Wirken der Elektrolyse und Kataphorese am lebenden Menschen zu klären.

Die Elektrolyse wird nach dem Faraday'schen Gesetze an der Anode alle Kationen der Lösung, an der Kathode alle Anionen percutan einverleiben. Die elektrisch neutralen Stoffe dagegen, also die Lösungsmittel (Wasser, Glycerin, Alkohol u. s. w.) und etwaige elektrisch neutrale gelöste Stoffe (Zucker, Eiweiss u. s. w.), sowie die nicht zerfallenen Moleküle der Elektrolyte wird die Elektrolyse jedoch nicht percutan einverleiben.

Die Kataphorese dagegen wird in der Regel nur von der Anode aus wirksam sein können, hier wird sie jedoch, im Falle ihrer Wirksamkeit, die Lösung in toto, also sämmtliche Lösungsmittel und sämmtliche gelösten Bestandtheile gleichmässig percutan einverleiben.

Für den Fall der sogenannten negativen Kataphorese würde

diese Wirksamkeit statt von der Anode aus von der Kathode aus eintreten.

Die nichtwässrigen Lösungen bieten nun in so fern wesentlich andere Bedingungen für die percutane Einverleibung, als bei ihrer Anwendung der Strom aus einem durchaus körperfremden Medium in den menschlichen Organismus übertritt. Dieser Umstand giebt für die Elektrolyse ganz neue Bedingungen, indem die Jonen genöthigt sind, bei der Einverleibung aus einem Lösungsmittel, z. B. Alkohol in ein anderes, nämlich das allgemeine Lösungsmittel der lebenden Gewebe, das Wasser, überzugehen. Es fragt sich, und nur der Versuch kann es entscheiden, wie sich unter diesen Umständen die Elektrolyse, und wie sich die menschliche Haut zu ihr verhält. Für die Kataphorese entstehen in so fern ganz neue Bedingungen, als sie im Falle ihrer Wirksamkeit nicht ein für den Körper indifferentes Lösungsmittel, das Wasser, sondern ein körperfremdes differentes Lösungsmittel (Alkohol u. s. w.) einverleiben würde. Es fragt sich, ob bei der Anwendung solcher Lösungen die Wirksamkeit der Kataphorese deutlicher hervortritt, als bei wässrigen Lösungen. Theoretisch wäre diese Möglichkeit nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen, gerade weil die nichtwässrigen Lösungen weniger weitgehend dissociirt sind als die wässrigen. Denn wir haben gesehen, dass die kataphorische Strömung desto grösser ist, je grösser der Widerstand der Lösung und dass sie proportional der Spannung des Stromes ist. Die wenig dissociirten Lösungen geben nun aber einen grossen Widerstand und gestatten gerade hierdurch die Anwendung grosser Spannungen. Schliesslich ist zu beachten, dass in den wenig dissociirten Lösungen gegenüber den unzerlegten elektrisch neutralen Molekülen die Jonen zurücktreten und daher auch die Möglichkeit besteht, dass die physiologischen Wirkungen der Elektrolyse gegenüber der Kataphorese zurücktreten. Doch ist es ganz unmöglich, diese Frage auf Grund theoretischer Betrachtungen zu lösen. Nur der Versuch kann hier entscheiden.

Es wäre also bei der Anwendung des galvanischen Stromes auf die Haut vermittelst nichtwässeriger Lösungen zu untersuchen:

1. ob die Wirkung im Wesentlichen darin besteht, dass an der Anode die Kationen, an der Kathode die Anionen und nur diese einverleibt wurden und wirksam sind; mit anderen Worten: ob auch bei diesen Lösungen das Gesetz der Elektrolyse, das Faraday'sche Gesetz die Wirkung allein bestimmt;

2. oder ob bei Verwendung dieser Lösungen eine percutane Einverleibung nach den Gesetzen der Kataphorese sich bemerkbar macht. Also ob an der Anode: a) merkliche Mengen des Lösungsmittels, b) merkliche Mengen elektrisch neutraler gelöster Bestandtheile, c) merkliche Mengen von Anionen entgegen der Elektrolyse percutan einverleibt werden; und ob an der Kathode der Eintritt von Anionen, welcher nach dem Faraday'schen Gesetze zu erwarten wäre, durch kataphorischen Einfluss bemerkbar verhindert wird;

3. ob etwa ein Fall negativer Kataphorese vorliegt. Also ob an der Kathode a) merkliche Mengen des Lösungsmittels, b) merkliche Mengen elektrisch neutraler gelöster Bestandtheile, c) merkliche Mengen

von Kationen entgegen der Elektrolyse percutan einverleibt werden; und ob an der *Anode* der Eintritt von Kationen bemerkbar verhindert wird.

Als Mittel, um diese Beobachtungen auszuführen, kommen in Betracht:

1. Beobachtung der Bäusche von aschefreiem Filtrirpapier, welches mit den fraglichen Lösungen getränkt, und so zum Versuche verwendet wurde. Verwendet man gefärbte Elektrolyte (Methylenblau $\oplus$, $\ominus$ Eosin, $\ominus$ Pikrat, $\ominus$ Chromat u. s. w.), so kann man bei geeigneter Versuchsanordnung den Erfolg des Versuches ohne Weiteres an den Verschiebungen des Farbstoffes erkennen. Wendet man Elektrolyte, welche *Farbenreactionen* geben, wie z. B. $\ominus$ Jod an, so kann man durch Entwickelung dieser Farbenreaction auf den verwendeten Bäuschen sich den gewünschten Einblick verschaffen (s. o.).

2. Beobachtung der behandelten Hautstellen:

a) ob Auftreibung oder Eintrocknung,

b) ob bei Anwendung gefärbter Lösungen elektrochemische Farbenreactionen in der Haut,

c) ob chemische Reactionen (Aetzungen, Mumificirungen u. dergl.),

d) ob charakteristische physiologische Reactionen: Hyperämie, Entzündung, oder Anämie (Adrenalin), Anästhesie (Chloroform? Cocain) auftreten.

3. Beobachtung von Allgemeinwirkungen, wie z. B. Auftreten von Jod im Urin[1]). Auf die Erzielung von toxischen Erscheinungen muss man beim Versuche am Menschen natürlich von vorneherein verzichten.

Versuche an der lebenden menschlichen Haut sind aber durchaus nothwendig, um die vorliegenden Fragen zu klären, da Versuche an todtem Material nichts dafür beweisen können, wie die betreffenden Vorgänge unter *physiologischen* Bedingungen wirken würden, und auch keine thierische Oberhaut der menschlichen physiologisch so nahe steht, dass man berechtigt wäre, bei unseren Fragen Analogieschlüsse zu ziehen.

Ich habe daher meine Versuche unmittelbar an der lebenden menschlichen Haut angestellt. Und zwar betone ich ausdrücklich, dass ich alle Versuche, die irgendwie unangenehm sein konnten, ausschliesslich an meiner eigenen Haut angestellt habe.

Um diesen Versuchen eine etwas grössere Abrundung zu geben, habe ich sie jedoch nicht nur auf den galvanischen Strom, sondern auch auf andere Formen der elektrischen Energie ausgedehnt, weil es mir praktisch und theoretisch wichtig erschien festzustellen, ob bezw. in welchem Grade sich die verschiedenen zur Zeit therapeutisch verwendeten Ströme zur percutanen Einverleibung von Medicamenten ausnutzten liessen.

Ausser dem galvanischen Strom kam zur Verwendung:

1. Der pulsirende Gleichstrom, d. i. ein Strom, welcher seine Intensität ununterbrochen in der Weise ändert, dass er von Null auf eine

---

1) Man könnte auch, wie das *Leduc* gethan hat, die hypnotische Wirkung des Morphin $\oplus$ und dergl. zur Beobachtung heranziehen.

beliebige regulirbare Höhe von Milliampère anschwillt, um dann wieder nach dem Nullpunkt abzuschwellen. Die Frequenz dieser Aenderungen ist regulirbar.

2. Der Drehstrom, bei welchem die Intensität nicht nur zwischen einem positiven Werthe und dem Nullpunkte schwankt, sondern zwischen einem positiven und einem negativen Werthe. Der Strom schwillt an, schwillt wieder ab, erreicht den Nullpunkt, schwillt nun in umgekehrter Richtung an, schwillt wieder ab u. s. w.

3. Der unterbrochene galvanische Strom. Ein galvanischer Strom von beliebiger regulirbarer Stärke wird durch einen Rotationsunterbrecher geschickt, der ihn beliebig oft in der Sekunde unterbricht.

4. Die d'Arsonval'schen und Oudin'schen Hochfrequenzströme, welche durch enorme Spannungen (viele Tausende von Volt) und einen enorm schnellen Polwechsel (viele Tausende pro Sekunde) charakterisirt sind.

Schliesslich habe ich auch noch einige orientirende Versuche mit dem faradischen Strome und mit Franklin'schen Entladungen vorgenommen.

(Fortsetzung folgt.)

XX.

Ueber den Stoffwechsel der Cretinen.[1])

Von

Privatdocent Dr. **W. Scholz** (Graz).

(Mit 1 Figur im Text.)

Untersuchungen über den Stoffwechsel bei Cretinismus fehlen bisher fast vollständig. Nur Erlenmeyer (Rösch, Beob. üb. den Cret. Tübingen 1851. S. 18) führte 1851 mit unzulänglichen Methoden Untersuchungen des Stuhles und Harnes „schwachsinniger Kinder“ durch.

Die Harnuntersuchung bezieht sich auf ein $7^1/_2$- und ein 12jähriges Kind, welche höchst wahrscheinlich nicht an Cretinismus, sondern an Idiotie litten, obzwar der Autor in seiner Arbeit vielfach von „Cretinismus“ spricht. Der Harn hatte ein specifisches Gewicht von 1010 resp. 1009 und enthielt 24,57 resp. 22,37 pCt. feste Bestandtheile. Von diesen festen Bestandtheilen entfielen 0,12 resp. 0,17 Theile auf Harnsäure, 7,26 resp. 7,36 Theile auf Harnstoff, 10,48 resp. 9,28 Theile auf Extractivstoffe und 6,71 resp. 5,56 Theile auf feuerbeständige Salze. Bei dem einen Patienten wurde zuweilen (unter nicht näher zu ermittelnden Umständen) „ein dicker, weisser, die Schuhe bei der Entleerung förmlich mit weisser Kruste bedeckender Harn entleert, der grösstentheils Kalkverbindungen bei der Untersuchung erkennen liess.“

Erlenmeyer hält die gewonnenen Resultate selbst für unerheblich und fasst die Ergebnisse seiner Untersuchungen des Harns dahin zusammen, dass der Harn bei schwachsinnigen Kindern „meist arm an festen Theilen, sowohl den organischen, als auch ganz besonders den anorganischen ist, was offenbar in einer mangelhaften Stoffzufuhr und unvollkommenen Metamorphose der einzelnen Körpertheile seinen Grund hat.“

Der Stuhl „blödsinniger Kinder“ ist nach Erlenmeyer meist fest, selten breiig und enthält viel unverdaute Nahrungsbestandtheile. Bei der mikroskopischen Untersuchung findet man auffallend viele Tripelphosphatkrystalle. Die Fäces bestehen aus 35 pCt. festen Substanzen. Ausser Gallenpigment konnte Erlenmeyer noch Chol- und Choloidinsäure, Traubenzucker und reichlich Albumin nachweisen. Von anorganischen Bestandtheilen waren hauptsächlich Phosphate (35—40 pCt. der

---

1) Aus einer grösseren, soeben im gleichen Verlage erscheinenden Arbeit über Cretinismus.



Asche) vertreten und zwar zum grössten Theile an Magnesia und Kalk gebunden, während nur geringe Mengen phosphorsauren Alkalis nachzuweisen waren. Das Verhältniss der beiden phosphorsauren Erden war ebenfalls gestört, indem der Kalk in dreifacher Menge der Kalkerde vorhanden war. Erlenmeyer hält eine verminderte Resorption des Kalkes als Ursache für dieses Verhalten und verweist diesbezüglich auf die bei solchen Kranken so häufig vorkommende mangelhafte Knochenbildung. Eine vermehrte Zufuhr von Phosphaten (bei Darreichung des phosphorsauren Kalkes in Pulverform) ändert an diesem Verhalten nichts. In der Fäcesasche wurde 4 pCt. Schwefelsäure, 3 bis 4 pCt. Chloralkalien und eine grössere Menge kohlensaurer Salze nachgewiesen. Nach Erlenmeyer enthalten also die Fäces eine zu grosse Menge fester Bestandtheile.

Im Uebrigen fand ich in der Literatur nur noch einen Stoffwechselversuch von A. Magnus-Levy (Zeitschr. f. klin. Med. 1904. 52. Bd. Heft 3/4. S. 201) an einem „Myxödemkranken mit cretinartigem Zwergwuchs" durchgeführt, über welchen ich später berichten werde.

Die chemischen Methoden.

Zur Analyse der Excrete und der Nahrungsmittel fanden nachfolgende Methoden Anwendung. Der Gesammt-Stickstoff wurde stets nach dem Verfahren von Kjeldahl-Argutinsky bestimmt. Behufs Bestimmung des Kohlenstoffgehaltes des Harnes wurde eine abgemessene Quantität (5 ccm) desselben im Platinschiffchen im Vacuumexsiccator zur Trockene gebracht und der Elementaranalyse unter Verwendung des Kopfer'schen Ofens unterworfen. Die Chloride des Harns wurden nach der Methode Volhard-Arnold bestimmt. Bei der Bestimmung der Gesammt-Schwefelsäure im Harne wurde die allgemein übliche Methode (Huppert, Anleitung zur quantitativen und qualitativen Analyse des Harnes. 10. Aufl. 1898. S. 721) verwendet. Die Phosphorsäure im Harne wurde nach Malot-Mercier bestimmt, während zur Ermittelung des Phosphorsäuregehaltes der Nahrungsmittel und der Fäces das von mir („Ueber den Stoffwechsel bei Paralysis agitans etc." Deutsches Archiv f. klin. Med. 63. Bd. S. 372) beschriebene Verfahren Anwendung fand. Doch folgte ich dem Vorschlage A. Neumann's (Verhandl. d. Berliner phys. Gesellschaft. XVII. Sitzung 1897. Arch. f. Anat. u. Physiologie. Jahrg. 1897. Physiol. Abth. S. 552) und verwendete zur Substanzzerstörung statt Kaliumsulfat Ammonnitrat. Ausserdem führte ich zumeist Vergleichsanalysen mit der von mir bereits früher angewendeten Methode (Fällung mit Molybdänlösung, Lösung des Niederschlages in Ammoniak, neuerliche Fällung mit Magnesiasolution, Glühen und Wägung der Phosphorsäure als pyrophosphorsaure Magnesia [vergl. Fresenius, Anleitung zur quantitativen chemischen Analyse. 2. Bd. 1877—1887. S. 690 und Pfeiffer-Scholz, Ueber den Stoffwechsel bei Paralysis agitans und im Senium überhaupt, mit besonderer Berücksichtigung des Einflusses von Schilddrüsentabletten. Deutsches Archiv f. klin. Medicin. LXIII. Bd. S. 417)] aus. Der Harnstoff wurde nach dem Verfahren von

Mörner-Sjöqvist und Harnsäure nach Ludwig bestimmt. Zur Bestimmung der Xanthinbasen diente die directe Methode von Salkowski durch Fällen als Silbersalz. Die Kreatininanalyse wurde nach Neubauer-Salkowski ausgeführt. Ammoniak im Harne bestimmte ich nach Nencki-Zaleski (Arch. f. exp. Path. Bd. 36. S. 385), nur construirte ich zu dieser Methode einen eigenen Vorlegeapparat, ähnlich dem Geissler'schen Kohlensäureapparat, da bei dem Originalapparate ein Zurücksteigen der Absorptionssäure häufig vorkam. Die Acidität des Harnes wurde nach dem Verfahren Freund-Lieblein ermittelt. Kalk und Magnesia im Harne wurde durch Wägung direct bestimmt (vergl. Huppert, Anleitung zur qualit. u. quantit. Analyse des Harns. 10. Aufl. Wiesbaden 1898. S. 746 u. 748). Allantoin im Urin versuchte ich mit der Methode von R. Poduschka (Archiv f. exper. Path. u. Pharmak. 44. Bd. S. 59) nachzuweisen.

Zur Bestimmung des Kalks und der Magnesia im Kothe bediente ich mich folgender Methode. Etwa 1 g trockenen Kothes wurde mit einem Gemisch von kohlensaurem Natron und salpetersaurem Kali (im Verhältniss 4 : 1) in der Nickelschale verascht. Die Schmelze wurde mit etwas Wasser in eine Porzellanschale gespült und letztere mit einem umgekehrten Trichter bedeckt, in dessen Rohr ein kleinerer Trichter steckte. Durch letzteren wurde vorsichtig Salzsäure zugesetzt, bis alle Kohlensäure entwichen war. Nach Abspülen der Trichter mit Wasser wurde über dem Wasserbade zur Trockene verdampft. Nach dem Erkalten wurde die trockene Masse mit concentrirter Salzsäure befeuchtet, erhitzt und mit etwas Wasser verdünnt. Die Flüssigkeit wurde durch ein bei 110° C. getrocknetes und gewogenes Filter filtrirt. Auf letzterem blieb Kieselsäure und Sand zurück (vergl. Fresenius, Anleitung zur quantit. chem. Analyse. 6. Aufl. Braunschweig 1877—1887. 2. Bd. S. 644), welche getrocknet und, nach dem Erkalten im Exsiccator, gewogen wurden.

Das Filtrat wurde mit Ammoniak versetzt, essigsaures Ammon und Essigsäure bis zur sauren Reaction hinzugefügt und gelinde erwärmt. Ein entstandener Niederschlag von phosphorsaurem Eisen wurde durch Filtration getrennt (vergl. Fresenius, l. c. 2. Bd. S. 645). Das Filtrat wurde mit einigen Tropfen Essigsäure angesäuert und oxalsaures Ammon im Ueberschuss hinzugegeben. Das Becherglas wurde sodann durch etwa 12 Stunden an einem warmen Orte bedeckt stehen gelassen, bis sich der Niederschlag vollständig abgesetzt hatte. Die über dem entstandenen Niederschlag befindliche Flüssigkeit wurde durch ein Filter abgegossen, der Niederschlag mehrmals mit heissem Wasser dekantirt und endlich ebenfalls auf das Filter gebracht. Nach dem Auswaschen wurde das Filter getrocknet, der Niederschlag in einen Platintiegel gebracht, und das Filter mittelst Platinspirale verbrannt. Der Tiegel wurde anfangs langsam geglüht, später durch etwa 15 Minuten der Weissglut eines Gebläses ausgesetzt, im Exsiccator auskühlen gelassen, gewogen, hierauf neuerdings geglüht und gewogen. Nach erzielter Gewichtsconstanz wurde der Tiegelinhalt als CaO in Rechnung gebracht (vergl. Fresenius, 1. Bd., S. 235).

Das Filtrat vom Kalkniederschlage wurde concentrirt, mit Salmiak, Ammoniak und phosphorsaurem Natron im Ueberschuss versetzt, die Flüssigkeit mit einem Glasstabe ohne Berührung der Wände gerührt und 24 Stunden bedeckt stehen gelassen. Der entstandene Niederschlag wurde auf ein Filter gebracht, mit ammoniakhaltigem Wasser (3 Theile Wasser und 1 Theil Ammoniak) bis zur Chlorfreiheit gewaschen, sodann getrocknet und nach Veraschung des Filters in der Platinspirale im Platintiegel geglüht. Nach dem Erkalten wurde gewogen und der Tiegelinhalt als pyrophosphorsaure Magnesia in Rechnung gebracht (vergl. Fresenius, 1. Bd. S. 239).

Die Zahlen der nachfolgenden Tabellen sind grössten Theils Mittelwerthe von mindestens zwei gut übereinstimmenden Analysen. Nur wo die Menge des Harnes nicht ausreichend war, mussten für die complicirten Methoden, welche grössere Untersuchungsvolumina beanspruchten, Einzelanalysen genügen und der Harn öfters auch verdünnt oder in kleinerer Quantität, als in den angegebenen Methoden vorgeschrieben, verwendet werden.

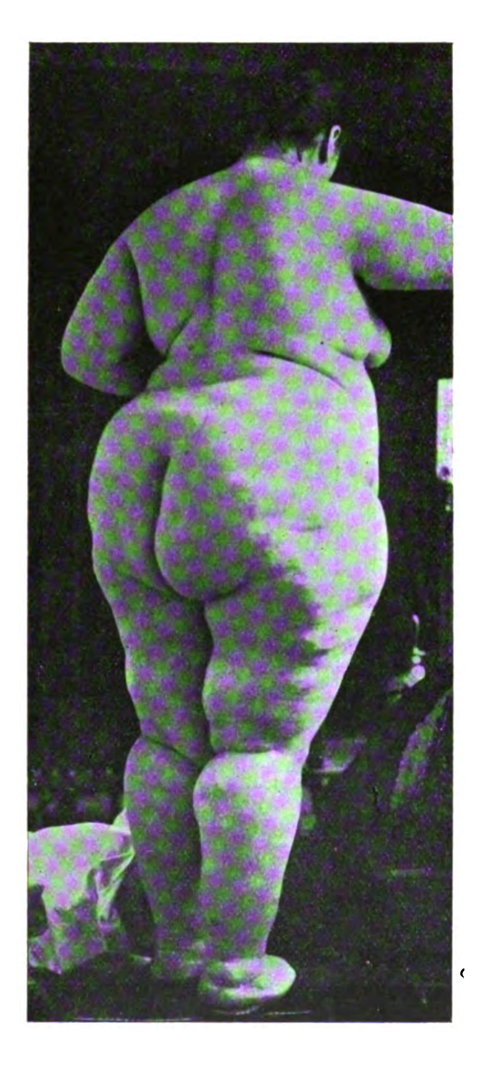
In Folge der geringen Tagesmenge des Harnes war es daher auch unmöglich, die angeführten Harnbestandtheile alle von einem Tage zu bestimmen.

Die Eiweiss-, Fett- und Kohlenhydratmengen in den verabfolgten Nahrungsmitteln wurden behufs vorläufiger Schätzung der Nahrungszufuhr den bekannten König'schen Tabellen entnommen und aus diesen Zahlen die zugeführten Calorien berechnet. Bei den vorliegenden Untersuchungen kamen die von mir in früheren Stoffwechselversuchen erprobten Methoden zur Anwendung. Die Kothabgrenzung erfolgte durch Kohlenemulsion und die Fäces jeder Versuchsperiode wurden vereinigt und gut verrührt in schwefelsäurehaltigem Wasser am Wasserbade getrocknet und sodann, ebenso wie alle festen Nahrungsmittel, bei 105° C. im Trockenschrank zur Gewichtsconstanz gebracht. Um den Koth rascher zu trocknen, wurde derselbe, nachdem er ziemlich verreibbar geworden, dem Vorschlage von H. Poda (Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 25. S. 355) entsprechend, öfters mit absolutem Alkohol aufgerührt. Das Fleisch bestand in allen Versuchen aus Kalbsbraten, welcher in grossen Stücken vorbereitet und im Eiskasten aufbewahrt, sich stets durch mehrere Tage genussfähig erhielt. Zum Versuche wurden stets fett- und knorpelfreie Schnitten verwendet. Zur Analyse wurden von jedem Stück Proben aus den verschiedensten Theilen entnommen. Auch die Milch hielt sich durch mehrere Tage in gutem Zustand. Thee und Gries war für alle Versuche in genügender Quantität vorräthig. Vom Wein, den Thyreoideatabletten und der Semmel wurden Mittelwerthe mehrerer Analysen verwendet. Wie in meinen früheren Versuchen wurden auch diesmal die Nahrungsmittel täglich genau zugewogen und die Excrete sorgfältig aufgefangen und gemessen. Die Versuchsindividuen hielten während der Versuche Bettruhe und nahmen auch die vorgeschriebene Kost unter strenger Aufsicht ein. Die Schwankungen der Stickstoff- und Phosphorsäureeinfuhr entsprechen dem verschiedenen Gehalt der Nahrungsmittel und liessen sich nicht umgehen, obzwar Fleisch und

Milch der gleichen Quelle entstammte und der Braten stets gleich bereitet wurde.

Die Thyreoideatabletten waren englischer Provenienz (Burroughs, Wellcome & Comp.). 1 Tablette entspricht 0,324 g einer frischen Schilddrüse. Ueber ihre Wirksamkeit belehrte mich folgender Versuch:

Marie O., 38 Jahre alte, ledige Köchin (Figur), welche seit ihrem 20. Jahre stetig an Körpergewicht zunahm und nun ein solches von 124 kg erreicht hat. Starker Appetit und täglicher Genuss von etwa



6 Liter Bier wird zugestanden. Die Patientin ist klein, von enormer Fettleibigkeit. Brustumfang in Höhe des Proc. xyphoid. 120, Bauchumfang in Nabelhöhe 130, Entfernung der Lendencontouren 45, grösster Umfang des Oberschenkels 72, der Wade 45, des Oberarmes 39 cm. Im Harn reichlich Eiweiss (2 pM. Essbach). Keine Cylinder. Die Patientin erhält langsam ansteigend 1—11 Schilddrüsentabletten pro die.

Das Körpergewicht sinkt allmälig. Mattigkeitsgefühl, Diarrhoe (fünf flüssige Stühle pro die), frequenter Puls, reichliche Diurese. In den letzten Tagen schwach, Tremor der Hände, leichte Cyanose, abendliche Temperatursteigerungen bis 37,9° C. Keine Zunahme der Albuminurie. Nach 43 Tagen ist das Körpergewicht auf 110 kg gesunken, wie aus nachfolgender Tabelle (Tab. 1) erhellt.

Tabelle 1.

Datum	Körper-temperatur	Harn-menge	Puls	Respiration	Stuhl	Körper-gewicht	Zahl der Thyreoidea-tabletten
16. April	36,0—36,0	500	86	26	1	124,0	1
23. „	36,2—36,5	700	86	26	3	117,5	3
27. „	36,2—37,2	400	88	26	2	117,0	5
29. „	36,4—37,0	600	90	24	3	116,7	6
1. Mai	36,0—36,3	1400	104	26	1	115,5	6
3. „	36,4—37,3	1500	106	26	3	114,7	6
5. „	36,8—37,2	900	100	24	2	114,5	6
7. „	37,0—37,0	1200	106	27	2	114,0	6
9. „	36,5—37,0	800	110	26	1	113,2	6
11. „	37,3—37,3	1100	124	28	2	113,4	6
13. „	36,5—36,6	1100	112	26	2	113 2	8
15. „	36,1—36,4	1100	132	27	5	112,2	8
17. „	36,7—36,7	1000	129	26	3	112,25	8
19. „	37,3—37,4	1400	124	28	4	111,0	8
21. „	37,0—37,0	1000	126	28	3	110,0	10
23. „	36,7—37,0	1000	112	30	1	109,5	10
25. „	37,0—37,9	1300	108	28	2	110,5	11
28. „	36,8—37,1	1200	108	26	2	110,0	11

Zu den Stoffwechselversuchen wurden mit Absicht cretinöse Individuen verschiedenen Alters herangezogen und zwar ein 64 jähriger Greis, ein 20 Jahre altes männliches Individuum und ein 14 Jahre altes Mädchen. Aus den Cretinen mussten solche ausgewählt werden, welche Koth und Harn nicht ins Bett entleerten, so dass ein sicheres Auffangen der Excrete verbürgt war.

I. Stoffwechselversuch.

Ein männlicher Cretin Florian Gr., 64 Jahre alt, diente als Versuchsindividuum. Der eigentliche Versuch begann am 23. März 1900, nachdem der Cretin bereits 4 Tage gleiche Nahrung erhalten, mit folgender Nahrungszufuhr: 250 ccm Thee, 500 ccm Milch, 30 g Gries (als Milchbrei), 100 g Kalbsbraten, 250 ccm Einbrennsuppe (bestehend aus 14 g Weizenmehl, 7 g Schweinefett, $^1/_2$ g Kümmel, 2 g Kochsalz), 35 g Zucker (in Thee und Milchbrei), 2 Semmeln (200 g), 125 ccm Wein und 150 ccm Trinkwasser. Diese Nahrungsmittel entsprechen, gemäss den König'schen Tabellen:

	g	Calorien
Alkohol	5,0	35,0
Kohlenhydrate . .	211,5	867,15
Eiweiss	59,5	243,95
Fett	11,2	104,16
Zusammen . .		1250,26

Flüssigkeitszufuhr 1025 ccm. Pro Kilogramm Körpergewicht ergiebt sich somit eine Zufuhr von 24,3 Calorien. Dieser Versuch zerfiel in 2 Perioden. Die erste umfasste 8 Tage (am letzten ging eine geringe Menge Koth verloren), die zweite 7 Tage (am letzten erbrach das Versuchsindividuum den Braten). Es folgte nun eine Periode, in welcher der Cretin Nahrung nach eigenem Wunsche erhielt, in welcher der Harn aber täglich auf seine Stickstoffausscheidung geprüft wurde. Am 22. Juli 1900 wurde ein neuerlicher Stoffwechselversuch angeschlossen, nachdem der Cretin durch 3 Tage vorher wieder gleiche Nahrung erhielt. Die Kost dieses Versuches bestand aus: 250 ccm Thee, 550 ccm Milch, 15 g Gries (als Milchbrei), 60 g Kalbsbraten, 35 g Zucker (in Thee und Milchbrei), 100 g Semmel, 75 ccm Wein, 3 g Kochsalz und 80 ccm Trinkwasser. Diese Nahrungsmittel entsprechen:

	g	Calorien
Alkohol	3,0	21,0
Kohlenhydrate . . .	133,0	545,2
Eiweiss	41,5	170,2
Fett	4,6	42,8
Zusammen . .		779,2

Die Flüssigkeitszufuhr war somit 955 ccm. Pro Kilogramm Körpergewicht wurden 15,6 Calorien zugeführt. Die Versuchsperiode währte 7 Tage. Sodann schloss sich bei gleichbleibender Nahrung eine 3tägige Periode, in welcher täglich 5 g Natriumphosphat gereicht wurde und eine 7tägige Periode, in welcher neben dem Phosphat noch täglich in steigender Anzahl 3—9 Schilddrüsentabletten verabfolgt wurden. Vom 8. August 1900 angefangen erhielt das Versuchsindividuum wieder Nahrung nach Wunsch. Der Harn enthielt vor Beginn des Versuchs sehr geringe Mengen Eiweiss (schwache Trübung mit Essigsäure-Ferrocyankalium), welche rasch verschwanden und während der Versuchsdauer vermisst wurden. Auf Essigsäurezusatz keine Trübung, kein Zucker, weder Aceton noch Acetessigsäure, keine Diazoreaction. Indikanprobe positiv. Der Harn zeigt anfangs dunkle Färbung, später hellgelb, sehr wenig getrübt. Reaction sauer. Der Patient stand stets unter Zimmertemperatur. In Betracht kommende körperliche Arbeit leistete er nicht.

Die nachfolgenden Tabellen 2—32 enthalten die gewonnenen Versuchsergebnisse.

Tabelle 2.

Florian G.

Versuchstag	Datum	Harnmenge	Spec. Gew.	N in g	Körpergewicht	
1.	21. Februar	400	1030	7,3920	51,5	Nahrung: 1/4 Liter Thee, 2 Semmeln, je 1 Portion Rindfleisch, Schinken u. Griesbrei. 1/8 Liter Wein, 1/8 l Trinkwasser. Flüssigkeitszufuhr 500 ccm.
2.	22. „	600	1028	10,3320	—	
3.	23. „	540	1030	9,9225	—	
4.	24. „	620	1029	10,5648	51,5	
5.	25. „	660	1026	11,5500	—	
6.	26. „	620	1024	9,6782	51,5	
7.	27. „	660	1024	10,3026	—	
8.	28. „	710	1022	9,9152	—	
9.	1. März	540	1024	8,1270	52,0	
10.	2. „	550	1025	8,8550	—	
11.	3. „	530	1024	8,3104	51,5	Patient hat Zahnschmerz und verweigert den Braten.
12.	4. „	500	1024	7,9100	—	
13.	5. „	510	1030	9,4605	—	
14.	6. „	420	1029	9,1000	—	
15.	7. „	510	1027	8,4430	—	
16.	8. „	420	1027	6,6297	—	
17.	9. „	550	1026	8,6433	—	
18.	10. „	620	1026	8,8536	51,0	
19.	11. „	675	1025	8,3498	—	
20.	12. „	560	1027	7,5068	—	
21.	13. „	620	1026	7,7686	—	
22.	14. „	830	1023	9,1217	—	
23.	15. „	525	1024	6,2108	—	
24.	16. „	890	1021	8,9712	51,5	Harn dunkelbraungelb.
25.	17. „	600	1025	7,8960	—	
26.	18. „	690	1021	8,3559	—	
Mittel		590	1025	8,7758	—	
27.	19. März	810	1020	9,6106	—	Vorperiode. Nahrung: 1250 Calorien (vgl. pag. 277). Pro Kilo Körpergewicht 24,3 Calorien. Flüssigkeitszufuhr 1025 ccm.
28.	20. „	760	1024	9,3632	—	
29.	21. „	800	1022	12,3200	—	
30.	22. „	540	1025	8,3160	—	
Mittel der Vorperiode		730	1023	9,9024	—	
31.	23. März	680	1025	10,4482	50,5	Beginn der 1. Stoffwechselperiode. Patient erhält früh Morgens 2 Esslöffel Kohlenmixtur.
32.	24. „	450	1027	7,9860	—	
33.	25. „	650	1025	10,6470	—	
34.	26. „	520	1025	8,4448	—	
35.	27. „	700	1025	10,1430	51,0	
36.	28. „	710	1021	9,8655	—	
37.	29. „	820	1020	10,9634	—	
38.	30. „	710	1020	9,3436	—	Geringe Menge Koth in Verlust gegangen.
Mittel d. I. Periode		655	1024	9,7302	—	

Versuchstag	Datum	Harnmenge	Spec. Gew.	N in g	Körpergewicht	
39.	31. März	700	1021	9,9470	50,2	Beginn der 2. Stoffwechselperiode. Früh Morgens Kohlenmixtur.
40.	1. April	630	1026	9,6138	—	
41.	2. „	740	1022	10.9557	—	
42.	3. „	665	1020	9,8443	—	
43.	4. „	830	1023	11,9105	—	
44.	5. „	715	1022	9,8599	—	
45.	6. „	560	1025	8,9566	50,9	Patient erbricht den Braten.
Mittel der II. Periode		690	1022	10,1554		
Mittel der I. und II. Periode . . .		670	1023	9,9428		
46.	7. April	760	1022	11,1454	—	Beendigung des Stoffwechselversuches durch Verabfolgung von Kohlenmixtur. Patient erhält fortan: 1/4 Liter Milch, 1/4 Liter Einbrennsuppe, 1/4 Liter Milchspeise, 1 Portion Mehlspeise, 2 Semmeln, 1/8 Liter Wein, 400 ccm Trinkwasser und 150 ccm Tinct. chinae (2 : 150,0).
47.	8. „	450	1025	6,7410	—	
48.	9. „	600	1020	7,2450	—	
49.	10. „	460	1020	4,3470	—	
50.	11. „	680	1019	5,9024	—	
51.	12. „	630	1020	5,6227	—	
52.	13. „	1000	1014	5,3550	—	Harn hellgelb.
53.	14. „	1030	1013	5,3354	52,0	
54.	15. „	1000	1017	6,9650	—	
55.	16. „	890	1018	6,2300	—	
56.	17. „	850	1018	6,3070	—	
57.	18. „	750	1017	5,5125	—	
58.	19. „	730	1017	5,9021	—	
59.	20. „	1000	1015	5,6700	—	
60.	21. „	1020	1016	6,0448	52,5	
61.	22. „	750	1017	5,3812	—	
62.	23. „	1180	1010	5,7171	—	
63.	24. „	1170	1014	5,4464	—	
64.	25. „	1090	1015	6,4474	—	
65.	26. „	850	1019	5,7418	—	
66.	27. „	1340	1011	5,8156	—	
67.	28. „	1000	1016	6,3000	51,7	
68.	29. „	850	1016	6,2178	—	
69.	30. „	920	1015	6,2468	—	
70.	1. Mai	960	1014	5,0736	—	Patient klagt zuweilen über Schmerzen in der Hüfte. Heute Morgens Nasenbluten.
71.	2. „	970	1016	5,7036	—	
72.	3. „	830	1017	6,0424	—	
73.	4. „	980	1017	5,9682	—	
74.	5. „	1000	1014	5,9150	52,7	
75.	6. „	920	1013	5,8282	—	
76.	7. „	900	1015	6,1425	—	
77.	8. „	1220	1013	6,8320	—	
78.	9. „	920	1017	6,3756	—	
79.	10. „	660	1017	5.2668	—	
80.	11. „	1030	1015	6,6332	52,5	
81.	12. „	660	1020	5.4054	—	
82.	13. „	1180	1015	5,9472	—	
83.	14. „	670	1020	6,0970	—	

Versuchstag	Datum	Harnmenge	Spec. Gew.	N in g	Körpergewicht	
84.	15. April	770	1022	7,5432	—	
85.	16. „	930	1017	7,1285	—	
86.	17. „	940	1015	5,9549	—	
87.	18. „	1010	1012	5,3378	—	
88.	19. „	810	1017	6,5772	52,0	
89.	20. „	650	1020	5,4600	—	Patient erbricht heute einen Theil der Mittagsmahlzeit.
90.	21. „	910	1016	6,3382	—	
91.	22. „	910	1012	5,4782	—	
92.	23. „	900	1013	5,8905	—	
93.	24. „	1080	1014	5,8212	—	
94.	25. „	610	1020	4,8892	—	Erbrechen.
95.	26. „	730	1018	6,1064	52,0	
96.	27. „	680	1020	6,0690	—	
97.	28. „	650	1020	5,6648	—	
98.	29. „	570	1021	5,7057	—	
99.	30. „	750	1018	6,0900	—	
100.	31. „	880	1017	6,3448	—	
101.	1. Juni	760	1015	4,9476	—	
102.	2. „	410	1023	3,4009	52,2	Erbrechen.
103.	3. „	730	1014	8,6615	—	
104.	4. „	500	1025	5,8625	—	
105.	5. „	540	1023	6,0480	—	
106.	6. „	550	1023	6,0060	—	
107.	7. „	600	1022	6,2160	—	
108.	8. „	390	1023	4,4772	—	Erbrechen.
109.	9. „	530	1023	6,3441	52,5	
110.	10. „	470	1020	4,6554	—	
111.	11. „	400	1020	3,5980	—	
112.	12. „	680	1020	6.0928	—	
113.	13. „	610	1020	5,7645	—	
114.	14. „	620	1021	6,1411	—	
115.	15. „	700	1022	8,0115	52,0	
116.	16. „	620	1023	7,5950	—	
117.	17. „	590	1022	7,7025	—	
118.	18. „	640	1021	7,8848	—	
119.	19. „	510	1023	4,9980	—	
120.	20. „	620	1025	8,1158	—	
121.	21. „	450	1026	6,2370	—	
122.	22. „	620	1024	8,1592	—	
123.	23. „	—	—	—	51,0	Ein Theil des Harns ging verloren.
124.	24. „	510	1026	7,9611	—	
125.	25. „	500	1025	7,6300	—	
126.	26. „	620	1021	7,7469	—	
127.	27. „	520	1021	6,2790	—	
128.	28. „	500	1025	6,9470	—	
129.	29. „	370	1025	5,3613	—	Erbrechen.
130.	30. „	600	1021	9.4920	—	
131.	1. Juli	650	1019	4.2770	51,0	
132.	2. „	870	1015	6.5163	—	
133.	3. „	500	1019	5,0225	—	
134.	4. „	400	1022	4,1860	—	
135.	5. „	410	1023	5,7400	—	
136.	6. „	520	1025	8,4812	—	
137.	7. „	620	1024	10.6330	51,5	
138.	8. „	690	1023	7,8729	—	
139.	9. „	750	1019	6,7725	—	

Versuchstag	Datum	Harnmenge	Spec. Gew.	N in g	Körpergewicht	
140.	10. Juli	530	1021	8,0878	—	
141.	11. „	900	1020	8,5050	—	Kopfschmerz, Schnupfen und geringer Husten.
142.	12. „	740	1017	6,7599	—	
143.	13. „	690	1020	7,2692	—	
144.	14. „	700	1020	7,3745	52,0	
145.	15. „	880	1014	7,0840	—	
146.	16. „	930	1012	6,3147	—	
147.	17. „	1040	1011	6,5156	—	
148.	18. „	510	1019	5,8905	—	
Mittel vom 46. bis 151. Tag . . .		737	1019	6,3392	—	
Mittel bei beliebiger Nahrung . . .		664	1022	7,5575	—	
149.	19. Juli	470	1023	—	—	Neuerliche Vorperiode. Nahrung 779 Calorien (vgl. S. 277). Pro Kilo Körpergewicht 15,6 Calor. Flüssigkeitszufuhr 955 ccm.
150.	20. „	420	1023	7,4970	—	
151.	21. „	350	1023	6,8723	—	
152.	22. „	420	1025	9,5109	—	3. Stoffwechselperiode. Morgens Kohlenmixtur.
153.	23. „	370	1025	6,7469	—	Harn dunkelgelb, sauer, leicht getrübt.
154.	24. „	350	1024	6,4313	—	Hordeolum am linken unteren Augenlid.
155.	25. „	440	1024	7,3920	—	
156.	26. „	450	1023	7,1190	—	
157.	27. „	345	1028	5,8926	—	
158.	28. „	360	1024	6,3504	49,1	
Mittel der III. Periode		391	1025	7,0633	—	
159.	29. Juli	385	1025	6,6432	—	4. Stoffwechselperiode. Morgens Kohlenmixtur. Täglich 5 g Na_3PO_4.
160.	30. „	360	1027	6,3252	—	
161.	31. „	510	1024	7,2471	—	Harn heller gelb, klar.
Mittel der IV. Periode		418	1025	6,7385	—	
162.	1. Aug.	710	1017	7,1319	—	5. Stoffwechselperiode. Morgens Kohlenmixtur. Täglich 5 g Na_3PO_4. 3 Schilddrüsentabletten.
163.	2. „	980	1012	6,0368	—	4 Schilddrüsentabletten.
164.	3. „	750	1017	5,0925	—	5 Schilddrüsentabletten.
165.	4. „	490	1024	7,4088	48,7	6 Schilddrüsentabletten.
166.	5. „	415	1023	5,2145	—	7 Schilddrüsentabletten.
167.	6. „	550	1024	8,5855	—	8 Schilddrüsentabletten.
168.	7. „	475	1025	6,6833	48,5	9 Schilddrüsentabletten.
Mittel der V. Periode		624	1020	6,5933	—	
169.	8. Aug.	450	1024	7,8278	—	Abbruch des Stoffwechselversuches. Morgens Kohlenmixtur. Nahrung nach Belieben des Patienten.
170.	9. „	580	1021	8,6681	—	
171.	10. „	440	1023	6,9036	—	

Tabelle 3.

Florian Gr. Harn der I. Periode.

Versuchstag	Datum	Harnmenge	Spec. Gewicht	N der Tagesmenge in g	P_2O_5 der Tagesmenge in g	NaCl der Tagesmenge in g	H_2SO_4 der Tagesmenge in g	Kreatinin der Tagesmenge in g
1.	23. März	680	1025	10,4482	2,3784	7,3440	1,8741	0,5828
2.	24. „	450	1027	7,9860	1,3500	4,5900	1,5435	0,4161
3.	25. „	650	1025	10,6470	1,6380	7,8900	2,0397	0,5249
4.	26. „	520	1025	8,4448	1,2480	5,5120	1,6109	0,3701
5.	27. „	700	1025	10,1430	1,4980	6,4400	2,0076	0,5003
6.	28. „	710	1021	9,8655	1,4200	5,5380	1,8829	0,5004
7.	29. „	820	1020	10,9634	1,7220	6,5600	1,9680	0,4414
8.	30. „	710	1020	9,3436	1,4768	5,9640	1,7036	0,4173
Mittel		655	1024	9,7302	1,5914	6,2298	1,8288	0,4692

Ta-

Florian Gr.

Versuchstag	Datum	Harnmenge	Spec. Gewicht	Gesammt N	Harnstoff	Harnsäure	NH_3	Xanthinbasen	Kreatinin	P_2O_5	Acidität des Harnes in pCt.
1.	22. Juli	420	1025	9,5109	—	—	—	—	0,3627	1,1844	—
2.	23. „	370	1025	6,7469	—	—	—	—	—	1,1100	53,1
3.	24. „	350	1024	6,4313	11,2350	—	—	—	0,3331	0,9660	—
4.	25. „	440	1024	7,3920	—	—	0,3834	0,0293	—	1,1792	—
5.	26. „	450	1023	7,1190	—	0,2907	—	—	—	1,2240	—
6.	27. „	345	1028	5,8926	—	—	—	—	—	1,0212	61,6
7.	28. „	360	1024	6,3504	—	—	—	—	0,2080	1,0800	—
Mittel		390	1025	7,0633	11,2350	0,2907	0,3834	0,0293	0,3013	1,1093	57,3

Ta-

Florian Gr. Harn der IV. Periode

Versuchstag	Datum	Harnmenge	Spec. Gewicht	Gesammt N	Xanthinbasen	P_2O_5	Acidität des Harnes in pCt.
1.	29. Juli	385	1025	6,6432	—	1,6478	62,3
2.	30. „	360	1027	6,3252	0,0176 [1])	1,8888	—
3.	31. „	510	1024	7,2471	—	1,7646	—
Mittel		418	1025	6,7385	0,0176	1,7671	62,3

1) Diese 0,0176 g Xanthinbasen bilden 0,005 pCt. des Tagesharnes und enthalten 0,0067 g N,

Tabelle 4.

Florian Gr. Harn der II. Periode.

Versuchstag	Datum	Harnmenge	Spec. Gewicht	N der Tagesmenge in g	P_2O_5 der Tagesmenge in g	NaCl der Tagesmenge in g	H_2SO_4 der Tagesmenge in g	Kreatinin der Tagesmenge in g
1.	31. März	700	1021	9,9470	1,5820	7,0000	1,9586	—
2.	1. April	630	1026	9,6138	1,5372	6,2370	1,8787	0,3270
3.	2. „	740	1022	10,9557	1,6428	6,5120	2,2481	0,4921
4.	3. „	665	1020	9,8443	1,3234	5,1570	1,8248	0,3302
5.	4. „	830	1023	11,9105	1,8924	7,6360	2,3008	0,4115
6.	5. „	715	1022	9,8599	1,4300	6,7210	2,0063	0,4144
7.	6. „	560	1025	8,9566	1,2992	5,2640	1,7069	0,4685
Mittel		690	1022	10,1554	1,5296	6,3610	1,9892	0,4073
Mittel der I. und II. Periode .		670	1023	9,9428	1,5605	6,2954	1.9090	0,4382

belle 5.

Harn der III. Periode.

Phosphorsäure		CaO	MgO	Gesammterden	$Ca_3(PO_4)_2$	$Mg_2P_2O_7$	NaCl	H_2SO_4	Gesammt-C	C : N	CaO : MgO
des zweifach sauren Phosphats	des einfach-sauren Phosphats										
—	—	—	—	—	—	—	2,1000	0,5132	—	—	—
0,5898	0,5202	0,0704	0,1128	0,1832	0,1299	0,3115	3,0710	1,3379	—	—	0,62
—	—	—	—	—	—	—	3,0800	0,8848	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	3,7840	1,3165	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	4,0050	1,2888	—	—	—
0,6296	0.3916	0,0922	0,1022	0,1944	0,1701	0,2823	2,8670	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	3,1320	1,1708	4,7880	0,75	0,90
0,6097	0,4559	0,0814	0,1075	0,1888	0,1500	0,2969	3,1484	1,0853	4,7880	0,75	0,76

belle 6.

tägliche Verabreichung von 5 g Na_3PO_4.

Phosphorsäure		CaO	MgO	Gesammterden	$Ca_3(PO_4)_2$	$Mg_2P_2O_7$	NaCl	H_2SO_4	CaO : MgO
des zweifach-sauren Phosphats	des einfach-sauren Phosphats								
1,0268	0,6210	0,1644	0,0235	0,1879	0,3034	0,0651	2,6950	1,1073	6,99
—	—	—	—	—	—	—	2,2320	—	—
—	—	—	—	—	—	—	3,6210	1,3178	—
1,0268	0,6210	0,1644	0,0235	0,1879	0,3034	0,0651	2,8493	1,2125	6,99

somit 0,106 pCt. des Gesammt-N.

Ta-

Florian Gr. Harn der V. Periode (Ver-

Versuchstag	Datum	Zahl der Tabletten	Harnmenge	Spec. Gewicht	Gesammt-N	Harnstoff	Harnsäure	NH_3	Xanthinbasen	Kreatinin	P_2O_5	Acidität des Harnes in pCt.
1.	1. Aug.	3	710	1017	7,1319	—	—	—	—	—	2,1158	—
2.	2. „	4	980	1012	6,0368	—	—	—	—	—	1,5876	—
3.	3. „	5	750	1017	5,0925	—	—	—	0,0425	—	2,3550	—
4.	4. „	6	490	1024	7,4088	12,6409	0,3430	—	—	—	2,2050	—
5.	5. „	7	415	1023	5,2145	—	—	0,3009	—	0,4574	1,7845	65,7
6.	6. „	8	550	1024	8,5855	—	—	—	—	0,4328	2,1120	—
7.	7. „	9	475	1025	6,6833	—	0,2921	—	—	—	1,7195	—
Mittel			624	1020	6,5933	12,6409	0,3175	0,3009	0,0425	0,4451	1,9828	65,7

Ta-

Florian Gr. Uebersicht der

Versuchstag	Datum	Gesammt-N		Harnstoff				Harnsäure			
						N-Gehalt				N-Gehalt	
		absolut	pCt.	absolut	pCt.	absolut	pCt. des Gesammt-N	absolut	pCt.	absolut	pCt. des Gesammt-N
1.	22. Juli	9,5109	2,264	—	—	—	—	—	—	—	—
3.	24. „	6,4313	1,838	11,2350	3,210	5,2467	81,581	—	—	—	—
4.	25. „	7,3920	1,662	—	—	—	—	—	—	—	—
5.	26. „	7,1190	1,582	—	—	—	—	0,2907	0,065	0,0969	1,361
7.	28. „	6,3504	1,764	—	—	—	—	—	—	—	—
Mittel . .		7,3607	1,822	11,2350	3,210	5,2467	81,581	0,2907	0,065	0,0969	1,361

Ta-

Florian Gr. Uebersicht der

Versuchstag	Datum	Gesammt-N absolut	Gesammt-N pCt.	Harnstoff absolut	Harnstoff pCt.	N-Gehalt absolut	N-Gehalt pCt. des Gesammt-N	Harnsäure absolut	Harnsäure pCt.	N-Gehalt absolut	N-Gehalt pCt. des Gesammt-N
3.	3. Aug.	5,0925	0,679	—	—	—	—	—	—	—	—
4.	4. „	7.4088	1,512	12,6409	2,580	5,9033	79,680	0,3430	0,070	0,1143	1,543
5.	5. „	5,2145	1,257	—	—	—	—	—	—	—	—
6.	6. „	8,5855	1,561	—	—	—	—	—	—	—	—
7.	7. „	6,6833	1,407	—	—	—	—	0,2921	0,061	0,0974	1.457
Mittel . .		6,5969	1,283	12,6409	2,580	5,9033	79,680	0,3175	0,065	0,1058	1,500

belle 7.

abreichung von Thyreoidintabletten).

Phosphorsäure des zweifach sauren Phosphats	Phosphorsäure des einfach sauren Phosphats	CaO	MgO	Gesammterden	$Ca_3(PO_4)_2$	$Mg_2P_2O_7$	NaCl	H_2SO_4	Gesammt-C	C : N	CaO : MgO
—	—	—	—	—	—	—	3,9760	1,2695	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	4,1160	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	4,0500	1,5600	5,9700	1,18	—
—	—	—	—	—	—	—	2,4500	—	—	—	—
1,1726	0,6119	0,1784	0,0249	0,2033	0,3291	0,0689	1,9920	—	5,2622	1,01	7,16
—	—	—	—	—	—	—	2,9700	1,6478	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	1,9475	—	6,0230	0,90	—
1,1726	0,6119	0,1784	0,0249	0,2033	0,3291	0,0689	3,0716	1,4924	5,7517	0,87	7,16

belle 8.

N-Ausscheidung der III. Periode.

Kreatinin				Xanthinbasen				Ammoniak				N-Rest	
		N-Gehalt				N-Gehalt				N-Gehalt			
absolut	pCt.	absolut	pCt. d. Gesammt-N	absolut	pCt.	absolut	pCt. d. Gesammt-N	absolut	pCt.	absolut	pCt. d. Gesammt-N	absolut	pCt.
0,3627	0,086	0,1348	1,417	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,3331	0,095	0,1238	1,925	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	0,0293	0,007	0,0112	0,152	0,3834	0,087	0,3157	4,271	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,2080	0,058	0,0773	1,217	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,3013	0,080	0,1120	1,520	0,0293	0,007	0,0112	0,152	0,3834	0,087	0,3157	4,271	1,5782	11,115

belle 9.

N-Ausscheidung der V. Periode.

—	—	—	—	0,0425	0,006	0,0162	0,318	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,4574	0,110	0,1700	3,260	—	—	—	—	0,3009	0,073	0,2478	5,770	—	—
0,4328	0,079	0,1609	1,874	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,4451	0,094	0,1654	2,567	0,0425	0,006	0,0162	0,318	0,3009	0,073	0,2478	5,770	0,1584	10,165

Ta-

Florian Gr. Uebersicht der

Versuchstag	Datum	Gesammt-C absolut	Gesammt-C pCt.	Harnstoff absolut	Harnstoff pCt.	Harnstoff C-Gehalt absolut	Harnstoff C-Gehalt pCt. des Gesammt-C	Harnsäure absolut	Harnsäure pCt.	Harnsäure C-Gehalt absolut	Harnsäure C-Gehalt pCt. des Gesammt C
1.	22. Juli	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3.	24. „	—	—	11,2350	3,210	2,2470	—	—	—	—	—
4.	25. „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5.	26. „	—	—	—	—	—	—	0,2907	0,065	0,1038	—
7.	28. „	4,7880	1,330	—	—	—	—	—	—	—	—
Mittel . . .		4,7880	3,330	11,2350	3,210	2,2470	46,930	0,2907	0,065	0,1038	2,168

Ta-

Florian Gr. Uebersicht der

Versuchstag	Datum	Gesammt-C absolut	Gesammt-C pCt.	Harnstoff absolut	Harnstoff pCt.	Harnstoff C-Gehalt absolut	Harnstoff C-Gehalt pCt. des Gesammt-C	Harnsäure absolut	Harnsäure pCt.	Harnsäure C-Gehalt absolut	Harnsäure C-Gehalt pCt. des Gesammt C
3.	3. Aug.	5,9700	0,796	—	—	—	—	—	—	—	—
4.	4. „	—	—	12,6409	2,580	2,5282	—	0,3430	0,070	0,1325	—
5.	5. „	5,2622	1,268	—	—	—	—	—	—	—	—
6.	6. „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7.	7. „	6,0230	1,268	—	—	—	—	0,2921	0,061	0,1043	1,732
Mittel . . .		5,7517	1,111	12,6409	2,580	2,5282	43,956	0,3175	0,065	0,1184	2,059

Tabelle 12.

Florian Gr. N-Einfuhr in Gramm der I. Periode.

Versuchstag	Datum	Milch 500 ccm	Gries 30 g	Semmel 200 g	Braten 100 g	Einbrenn-suppe 250 ccm	Thee 250 ccm	Wein 125 ccm	Summe
1.	23. März	2,5550	0,4054	2,7270	4,8780	0,3325	0,0308	0,0131	10,9418
2.	24. „	2,5550	0,4054	2,7270	4,8780	0,3325	0,0308	0,0131	10,9418
3.	25. „	2,9050	0,4054	2,7270	4,8780	0,3325	0,0308	0,0131	11,2918
4.	26. „	2,9050	0,4054	2,7270	4,8780	0,3325	0,0308	0,0131	11,2918
5.	27. „	2,9050	0,4054	2,7270	4,8780	0,3325	0,0308	0,0131	11,2918
6.	28. „	2,8175	0,4054	2,7270	4,8780	0,3325	0,0308	0,0131	11,2043
7.	29. „	2,8175	0,4054	2,7270	4,8780	0,3325	0,0308	0,0131	11,2043
8.	30. „	2,8175	0,4054	2,7270	4,8780	0,3325	0,0308	0,0131	11,2043
Summe . . .		22,2775	3,2432	21,8160	39,0240	2,6600	0,2464	0,1048	89,3719
Mittel . . .		2,7847	0,4054	2,7270	4,8780	0,3325	0,0308	0,0131	11,1715

Tabelle 13.

Florian Gr. N-Einfuhr in Gramm der II. Periode.

Versuchstag	Datum	Milch 500 ccm	Gries 30 g	Semmel 200 g	Braten 100 g	Einbrenn-suppe 250 ccm	Thee 250 ccm	Wein 125 ccm	Summe
1.	31. März	2,7300	0,4054	2,7270	5,5947	0,3325	0,0308	0,0131	11,8335
2.	1. April	2,7300	0,4054	2,7270	5,5947	0,3325	0,0308	0,0131	11,8335
3.	2. „	2,7300	0,4054	2,7270	5,5947	0,3325	0,0308	0,0131	11,8335
4.	3. „	2,5200	0,4054	2,7270	5,5947	0,3325	0,0308	0,0131	11,6235
5.	4. „	2,5200	0,4054	2,7270	5,5947	0,3325	0,0308	0,0131	11,6235
6.	5. „	2,5200	0,4054	2,7270	5,5947	0,03325	0,0308	0,0131	11,6235
7.	6. „	2,7650	0,4054	2,7270	5,1498	0,03325	0,0308	0,0131	11,4236
Summe . . .		18,5150	2,8378	19,0890	38,7180	2,3275	0,2156	0,0917	81,7946
Mittel . . .		2,6450	0,4054	2,7270	5,5311	0,3325	0,0308	0,0131	11,6849

belle 10.

C-Ausscheidung der III. Periode.

Kreatinin				Xanthinbasen				C-Rest	
		C-Gehalt				C-Gehalt			
absolut	pCt.	absolut	pCt. des Gesammt-C	absolut	pCt.	absolut	pCt. des Gesammt-C	absolut	pCt.
0,3627	0,086	0,1349	—	—	—	—	—	—	—
0.3331	0,095	0,1239	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	--	0,0293	0,007	0,0116	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,2080	0,058	0.0774	1,617	—	—	—	—	—	—
0,3013	0,080	0,1121	2,341	0,0293	0,007	0,0116	0,242	2,3135	48,319

belle 11.

C-Ausscheidung der V. Periode.

—	—	—	—	0,0425	0,006	0,0168	0,282	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,4574	0,110	0,1702	3,234	—	—	—	—	—	—
0,4328	0,079	0,1610	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,4451	0,094	0,1656	2,879	0,0425	0,006	0,0168	0,282	2,9227	49,824

Tabelle 14.

Florian Gr. N-Einfuhr in Gramm der III. Periode.

Versuchstag	Datum	Milch 550 ccm	Gries 15 g	Semmel 100 g	Braten 60 g	Thee 250 ccm	Wein 75 ccm	Summe
1.	22. Juli	2,2523	0,2027	1,3635	2,8695	0,0308	0,0079	6,7267
2.	23. „	2,2523	0,2027	1,3635	2,8695	0,0308	0,0079	6,7267
3.	24. „	2,5410	0,2027	1,3635	2,8695	0,0308	0,0079	7,0154
4.	25. „	2,5410	0,2027	1,3635	2,8695	0,0308	0,0079	7,0154
5.	26. „	2,1753	0,2027	1,3635	2,8695	0,0308	0,0079	6,6497
6.	27. „	2,1753	0,2027	1,3635	3,0185	0,0308	0,0079	6,7987
7.	28. „	2,3229	0,2027	1,3635	3,0185	0,0308	0,0079	6,9463
Summe . .		16,2601	1,4189	9,5445	20,3845	0,2156	0,0553	47,8789
Mittel . . .		2,3229	0,2027	1,3635	2,9121	0,0308	0,0079	6,8399

Tabelle 15.

Florian Gr. N-Einfuhr in Gramm der IV. Periode.

1.	29. Juli	2,3229	0,2027	1,3635	3,0185	0,0308	0,0079	6,9463
2.	30. „	2,3678	0,2027	1,3635	3,0185	0,0308	0,0079	6,9912
3.	31. „	2,3678	0.2027	1,3635	2,7308	0,0308	0,0079	6,7035
Summe . .		7,0585	0,6081	4,0905	8,7678	0,0924	0.0237	20,6410
Mittel . . .		2,3528	0,2027	1,3635	2,9226	0,0308	0,0079	6,8803

Tabelle 16.

Florian Gr. N-Einfuhr in Gramm der V. Periode.

Versuchs-tag	Datum	Milch 550 ccm	Gries 15 g	Semmel 100 g	Braten 60 g	Thee 250 ccm	Wein 75 ccm	Thyreoi-dintablett.	Summe
1.	1. August	2,3100	0,2027	1,3635	2,7308	0,0308	0,0079	0,0315	6,6772
2.	2. „	2,3100	0,2027	1,3635	2,7308	0,0308	0,0079	0,0420	6,6877
3.	3. „	2,0983	0,2027	1,3635	2,7308	0,0308	0.0079	0,0525	6,4865
4.	4. „	2,0983	0,2027	1,3635	3,0748	0,0308	0,0079	0,0630	6,8410
5.	5. „	2,6720	0,2027	1,3635	3,0748	0,0308	0,0079	0,0735	7,4252
6.	6. „	2,6720	0,2027	1,3635	3,0748	0,0308	0,0079	0,0840	7,4357
7.	7. „	2,0020	0,2027	1,3635	3,0748	0,0308	0,0079	0,0945	6,7762
Summe . . .		16,1626	1,4189	9,5445	20,4916	0,2156	0,0553	0,4410	48,3295
Mittel . . .		2,3089	0,2027	1,3635	2,9274	0,0308	0,0079	0,0630	6,9042

Tabelle 17.

Florian Gr. N-Bilanz der I. Periode.

Versuchs-tag	Datum	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
1.	23. März	10,9418	10,4482	0,4106	10,8588	+ 0,0830
2.	24. „	10,9418	7,9860	0,4106	8,3966	+ 2,5452
3.	25. „	11,2918	10,6470	0,4106	11,0576	+ 0,2342
4.	26. „	11,2918	8,4448	0,4106	8,8554	+ 2,4364
5.	27. „	11,2918	10,1430	0,4106	10,5536	+ 0,7382
6.	28. „	11,2043	9,8655	0,4106	10,2761	+ 0,9282
7.	29. „	11,2043	10,9634	0,4106	11,3740	— 0,1697
8.	30. „	11,2043	9,3436	0,4106	9,7542	+ 1,4501
Summe . . .		89,3719	77,8415	3,2848	81,1263	+ 8,2456
Mittel		11,1715	9,7302	0,4106	10,1408	+ 1,0307

Tabelle 18.

Florian Gr. N-Bilanz der II. Periode.

Versuchs-tag	Datum	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Er-brochenes	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
1.	31. März	11,8335	9,9470	0,2857	—	10,2327	+ 1,6008
2.	1. April	11,8335	9,6138	0,2857	—	9,8995	+ 1,9340
3.	2. „	11,8335	10,9557	0,2857	—	11,2414	+ 0,5921
4.	3. „	11,6235	9,8443	0,2857	—	10,1300	+ 1,4935
5.	4. „	11,6235	11,9105	0,2857	—	12,1962	— 0,5727
6.	5. „	11,6235	9,8599	0,2857	—	10,1456	+ 1,4779
7.	6. „	11,4236	8,9566	0,2857	0,1305	9,3728	+ 2,0508
Summe . . .		81,7946	71,0878	1,9999	0,1305	73,2182	+ 8,5764
Mittel		11,6849	10,1554	0,2857	—	10,4597	+ 1,2252
Summe der I. und II. Periode		171,1665	148,9293	5,2847	0,1305	154,3445	+ 16,8220
Mittel der I. u. II. Periode		11,4111	9,9286	0,3523	—	10,2896	+ 1,1215

Tabelle 19.

Florian Gr. N-Bilanz der III. Periode.

Versuchs-tag	Datum	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
1.	22. Juli	6,7267	9,5109	0,3654	9,8763	— 3,1496
2.	23. „	6,7267	6,7467	0,3654	7,1123	— 0,3856
3.	24. „	7,0154	6,4313	0,3654	6,7967	+ 0,2187
4.	25. „	7,0154	7,3920	0,3654	7,7574	— 0,7420
5.	26. „	6,6497	7,1190	0,3654	7,4844	— 0,8347
6.	27. „	6,7987	5,8926	0,3654	6,2580	+ 0,5407
7.	28. „	6,9463	6,3504	0,3654	6,7158	+ 0,2305
Summe		47,8789	49,4431	2,5576	52,0007	— 4,1218
Mittel		6,8399	7,0633	0,3654	7,4287	— 0,5888

Tabelle 20.

Florian Gr. N-Bilanz der IV. Periode.

1.	29. Juli	6,9463	6,6432	0,3441	6,9873	— 0,0410
2.	30. „	6,9912	6,3252	0,3441	6,6693	+ 0,3219
3.	31. „	6,7035	7,2471	0,3441	7,5912	— 0,8877
Summe		20,2155	20,2155	1,0323	21,2478	— 0,6068
Mittel		6,7385	6,7385	0,3441	7,0826	— 0,2023

Tabelle 21.

Florian Gr. N-Bilanz der V. (Schilddrüsen-) Periode.

1.	1. August	6,6772	7,1319	0,3116	7,4435	— 0,7663
2.	2. „	6,6877	6,0368	0,3116	6,3484	+ 0,3393
3.	3. „	6,4865	5,0925	0,3116	5,4041	+ 1,0824
4.	4. „	6,8410	7,4088	0,3116	7,7204	— 0,8794
5.	5. „	7,4252	5,2145	0,3116	5,5261	+ 1,8991
6.	6. „	7,4357	8,5855	0,3116	8,8971	— 1,4614
7.	7. „	6,7762	6,6833	0,3116	6,9949	— 0,2187
Summe		48,3295	46,1533	2,1812	48,3345	— 0,0050
Mittel		6,9042	6,5933	0,3116	6,9049	— 0,0007

Tabelle 22.

Florian Gr. P_2O_5-Einfuhr in Gramm der I. Periode.

Versuchs-tag	Datum	Milch 500 ccm	Gries 30 g	Semmel 200 g	Braten 100 g	Einbrenn-suppe 250 ccm	Thee 250 ccm	Wein 125 ccm	Summe
1.	23. März	0,4500	0,1309	0,9124	0,6649	0,1500	0,1067	0,0533	2,4682
2.	24. „	0,4500	0,1309	0,9124	0,6649	0,1500	0,1067	0,0533	2,4682
3.	25. „	0,5000	0,1309	0,9124	0,6649	0,1500	0,1067	0,0533	2,5182
4.	26. „	0,5000	0,1309	0,9124	0,6649	0,1500	0,1067	0,0533	2,5182
5.	27. „	0,5000	0,1309	0,9124	0,6649	0,1500	0,1067	0,0533	2,5182
6.	28. „	0,4000	0,1309	0,9124	0,6649	0,1500	0,1067	0,0533	2,4182
7.	29. „	0,4000	0,1309	0,9124	0,6649	0,1500	0,1067	0,0533	2,4182
8.	30. „	0,4000	0,1309	0,9124	0,6649	0,1500	0,1067	0,0533	2,4182
Summe . .		3,6000	1,0472	7,2992	5,3192	1,2000	0,8536	0,4264	19,7456
Mittel . . .		0,4500	0,1309	0,9124	0,6649	0,1500	0,1067	0,0533	2,4682

Tabelle 23.

Florian Gr. P_2O_5-Einfuhr in Gramm der II. Periode.

Versuchstag	Datum	Milch 500 ccm	Gries 30 g	Semmel 200 g	Braten 100 g	Einbrenn-suppe 250 ccm	Thee 250 ccm	Wein 125 ccm	Summe
1.	31. März	0,4000	0,1309	0,9124	0,7836	0,1500	0,1067	0,0533	2,5369
2.	1. April	0,4000	0,1309	0,9124	0,7836	0,1500	0,1067	0,0533	2,5369
3.	2. „	0,4000	0,1309	0,9124	0,7836	0,1500	0,1067	0,0533	2,5369
4.	3. „	0,3000	0,1309	0,9124	0,7836	0,1500	0,1067	0,0533	2,4369
5.	4. „	0,3000	0,1309	0,9124	0,7836	0,1500	0,1067	0,0533	2,4369
6.	5. „	0,3000	0,1309	0,9124	0,7836	0,1500	0,1067	0,0533	2,4369
7.	6. „	0,4250	0,1309	0,9124	0,6859	0,1500	0,1067	0,0533	2,4642
Summe . .		2,5250	0,9163	6,3868	5,3875	1,0500	0,7469	0,3731	17,3856
Mittel . .		0,3607	0,1309	0,9124	0,7696	0,1500	0,1067	0,0533	2,4837

Tabelle 24.

Florian Gr. P_2O_5-Einfuhr in Gramm der III. Periode.

Versuchstag	Datum	Milch 550 ccm	Gries 15 g	Semmel 100 g	Braten 60 g	Thee 250 ccm	Wein 75 ccm	Summe
1.	22. Juli	0,9900	0,0654	0,4562	0,1970	0,1067	0,0320	1,8473
2.	23. „	0,9900	0,0654	0,4562	0,1970	0,1067	0,0320	1,8473
3.	24. „	1,0450	0,0654	0,4562	0,1970	0,1067	0,0320	1,9023
4.	25. „	1,0450	0,0654	0,4562	0,1970	0,1067	0,0320	1,9023
5.	26. „	0,9625	0,0654	0,4562	0,1970	0,1067	0,0320	1,8198
6.	27. „	0,9625	0,0654	0,4562	0,1723	0,1067	0,0320	1,7951
7.	28. „	0,9900	0,0654	0,4562	0,1723	0,1067	0,0320	1,8226
Summe . .		6,9850	0,4578	3,1934	1,3296	0,7469	0,2240	12,9367
Mittel . .		0,9979	0,0654	0,4562	0,1899	0,1067	0,0320	1,8481

Tabelle 25.

Florian Gr. P_2O_5-Einfuhr in Gramm der IV. Periode.

Versuchstag	Datum	Milch 550 ccm	Gries 15 g	Semmel 100 g	Braten 60 g	Thee 250 ccm	Wein 75 ccm	Na_3PO_4 5 g	Summe
1.	29. Juli	0,9900	0,0654	0,4562	0,1723	0,1067	0,0320	1,3212	3,1438
2.	30. „	0,9350	0,0654	0,4562	0,1723	0,1067	0,0320	1,3212	3,0888
3.	31. „	0,9350	0,0654	0,4562	0,2429	0,1067	0,0320	1,3212	3,1594
Summe . .		2,8600	0,1962	1,3686	0,5875	0,3201	0,0960	3,9636	9,3920
Mittel . .		0,9533	0,0654	0,4562	0,1958	0,1067	0,0320	1,3212	3,1306

Tabelle 26.

Florian Gr. P_2O_5-Einfuhr in Gramm der V. Periode.

Versuchs-tag	Datum	Milch 550 ccm	Gries 15 g	Semmel 100 g	Braten 60 g	Thee 250 ccm	Wein 75 ccm	Na_3PO_4 5 g	Schild-drüsen-tabletten	Summe
1.	1. Aug.	1,0175	0,0654	0,4562	0,2429	0,1067	0,0320	1,3212	0,0039	3,2458
2.	2. „	1,0175	0,0654	0,4562	0,2429	0,1067	0,0320	1,3212	0,0052	3,2471
3.	3. „	0,8800	0,0654	0,4562	0,2429	0,1067	0,0320	1,3212	0,0065	3,1109
4.	4. „	0,8800	0,0654	0,4562	0,1840	0,1067	0,0320	1,3212	0,0078	3,0533
5.	5. „	0,9075	0,0654	0,4562	0,1840	0,1067	0,0320	1,3212	0,0091	3,0821
6.	6. „	0,9075	0,0654	0,4562	0,1840	0,1067	0,0320	1,3212	0,0104	3,0834
7.	7. „	0,8800	0,0654	0,4562	0,1840	0,1067	0,0320	1,3212	0,0117	3,0572
Summe . .		6,4900	0,4578	3,1934	1,4647	0,7469	0,2240	9,2484	0,0546	21,8798
Mittel . .		0,9271	0,0654	0,4562	0,2092	0,1067	0,0320	1,3212	0,0078	3,1256

Tabelle 27.

Florian Gr. P_2O_5-Bilanz der I. Periode.

Versuchs-tag	Datum	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
1.	23. März	2,4682	2,3784	0,1584	2,5368	— 0,0686
2.	24. „	2,4682	1,3500	0,1584	1,5084	+ 0,9598
3.	25. „	2,5182	1,6380	0,1584	1,7964	+ 0,7218
4.	26. „	2,5182	1,2480	0,1584	1,4064	+ 1,1118
5.	27. „	2,5182	1,4980	0,1584	1,6564	+ 0,8618
6.	28. „	2,4182	1,4200	0,1584	1,5784	+ 0,8398
7.	29. „	2,4182	1,7220	0,1584	1,8804	+ 0,5378
8.	30. „	2,4182	1,4768	0,1584	1,6352	+ 0,7830
Summe . .		19,7456	12,7312	1,2672	13,9984	+ 5,7472
Mittel . .		2,4682	1,5914	0,1584	1,7498	+ 0,7184

Tabelle 28.

Florian Gr. P_2O_5-Bilanz der II. Periode.

Versuchs-tag	Datum	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Erbrochenes	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
1.	31. März	2,5369	1,5820	0,4589	—	2,0409	+ 0,4960
2.	1. April	2,5369	1,5372	0,4589	—	1,9961	+ 0,5408
3.	2. „	2,5369	1,6428	0,4589	—	2,1017	+ 0,4352
4.	3. „	2,4369	1,3234	0,4588	—	1,7823	+ 0,6546
5.	4. „	2,4369	1,8924	0,4589	—	2,3513	+ 0,0856
6.	5. „	2,4369	1,4300	0,4589	—	1,8889	+ 0,5480
7.	6. „	2,4642	1,2992	0,4589	0,0259	1,7840	+ 0,6802
Summe . .		17,3856	10,7070	3,2123	0,0259	13,9452	+ 3,4404
Mittel . .		2,4837	1,5296	0,4589	—	1,9922	+ 0,4915
Summe der I. und II. Periode		37,1312	23,4382	4,4795	0,0259	27,9436	+ 9,1876
Mittel der I. und II. Periode		2,4754	1,5625	0,2986	—	1,8629	+ 0,6125

Tabelle 29.

Florian Gr. P_2O_5-Bilanz der III. Periode.

Versuchstag	Datum	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
1.	22. Juli	1,8473	1,1844	0,7106	1,8950	— 0,0477
2.	23. „	1,8473	1,1100	0,7106	1,8206	+ 0,0267
3.	24. „	1,9023	0,9660	0,7106	1,6766	+ 0,2257
4.	25. „	1,9023	1,1792	0,7106	1,8898	— 0,0125
5.	26. „	1,8198	1,2240	0,7106	1,9346	— 0,1148
6.	27. „	1,7951	1,0212	0,7106	1,7318	+ 0,0633
7.	28. „	1,8226	1,0800	0,7106	1,7906	+ 0,0320
Summe		12,9367	7,7648	4,9742	12,7390	+ 0,1977
Mittel		1,8481	1,1093	0,7106	1,8199	+ 0,0282

Tabelle 30.

Florian Gr. P_2O_5-Bilanz der IV. Periode.

Versuchstag	Datum	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
1.	29. Juli	3,1438	1,6478	1,2273	2,8751	+ 0,2687
2.	30. „	3,0888	1,8888	1,2273	3,1161	— 0,0273
3.	31. „	3,1594	1,7646	1,2273	2,9919	+ 0,1675
Summe		9,3920	5,3012	3,6819	8,9831	+ 0,4089
Mittel		3,1306	1,7671	1,2273	2,9944	+ 0,1362

Tabelle 31.

Florian Gr. P_2O_5-Bilanz der V. (Schilddrüsen-) Periode.

Versuchstag	Datum	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
1.	1. August	3,2458	2,1158	0,8877	3,0035	+ 0,2423
2.	2. „	3,2471	1,5876	0,8877	2,4753	+ 0,7718
3.	3. „	3,1109	2,3550	0,8877	3,2427	— 0,1318
4.	4. „	3,0533	2,2050	0,8877	3,0927	— 0,0394
5.	5. „	3,0821	1,7845	0,8877	2,6722	+ 0,4099
6.	6. „	3,0834	2,1120	0,8877	2,9997	+ 0,0837
7.	7. „	3,0572	1,7195	0,8877	2,6072	+ 0,4500
Summe		21,8798	13,8794	6,2140	20,0934	+ 1,7864
Mittel		3,1256	1,9828	0,8877	2,8705	+ 0,2552

Tabelle 32.

Florian Gr. Ausscheidung der alkalischen Erden.

Periode	CaO			MgO			Sand im Koth pro die
	Harn	Koth	zusammen	Harn	Koth	zusammen	
	durchschnittlich pro die			durchschnittlich pro die			
III. Periode gewöhnliche Kost	0,0814	0,7756	0,8570	0,1075	0,1061	0,2136	0,0545
IV. Periode täglich 5 g Na_3PO_4	0,1644	1,1210	1,2854	0,0235	0,1522	0,1757	0,2077
V. Periode täglich 5 g Na_3PO_4 und durchschnittlich 6 Schilddrüsentabletten	0,1784	0,9140	1,0924	0,0249	0,1128	0,1377	0,0936

II. Stoffwechselversuch.

Derselbe wurde an dem 20 Jahre alten Cretinen Fritz M. vorgenommen. Vom 21. November 1901 angefangen erhielt das Versuchs-Individuum folgende Nahrung: $1^1/_2$ Liter Milch, 100 g Kalbsbraten, 25 g Gries (als Milchbrei), 200 g Semmel, 14 g Zucker (zur Bereitung des Milchbreies) und 3 g Kochsalz. Diese Nahrungsmittel entsprechen nach den König'schen Tabellen:

	g	Calorien
Kohlenhydrate	226,5	928,65
Eiweiss	92,9	380,89
Fett	11,5	106,95
zusammen		1416,49

Flüssigkeitszufuhr 1500 ccm. Die Nahrungszufuhr beträgt 42,9 Calorien pro Kilo Körpergewicht. Bis zum 10. December wurde nur die Stickstoffausscheidung bestimmt. Die erste Versuchsperiode umfasst den Zeitraum vom 11.—14. December. Vom 15.—19. December folgt die zweite Periode bei gleichzeitiger Darreichung von 3—7 Schilddrüsentabletten täglich. Bei gleichbleibender Ernährung wurde bis zum 4. Februar wieder nur der Stickstoff im Harne bestimmt. Während dieser Zeit erhielt der Cretin täglich 8 Schilddrüsentabletten. Vom 4.—6. Februar währte eine kurze Vorperiode. Die Thyreoidinzufuhr wurde nunmehr sistirt und eine dritte Stoffwechselperiode vom 7.—11. Februar angeschlossen. Am 21. Februar wurde endlich die tägliche Untersuchung des Harnes ebenfalls abgebrochen. Fortan erhielt der Cretin wieder Nahrung seinem Appetit und Wunsche entsprechend. Der Harn war fast stets dunkelbraungelb gefärbt, aber klar, sauer und frei von fremden Bestandtheilen. Tabellen 33—55 geben eine Uebersicht der Versuchsresultate.

Tabelle 33.

Fritz M.

Versuchstag	Datum	Harnmenge	Spec. Gew.	N in g	Körpergewicht	
1.	21. November	750	1029	11,9438	33,0	Nahrung: $1^1/_2$ Liter Milch, 100g Kalbsbraten, 25 g Gries, 200g Semmel, 14 g Zucker, 3 g Kochsalz = 42,9 Calorien pro Kilo Körpergewicht.
2.	22. "	750	1029	12,4950	—	
3.	23. "	800	1028	10,3320	—	
4.	24. "	1000	1026	11,0250	33,5	
5.	25. "	1200	1026	12,8940	—	
6.	26. "	700	1028	13,6220	—	
7.	27. "	700	1028	13,6710	—	
8.	28. "	700	1028	10,4370	—	
9.	29. "	750	1029	10,5000	—	
10.	30. "	800	1029	13,0200	—	Mastdarmvorfall.
11.	1. December	600	1031	10,3110	33,2	Diarrhöe mit geringer Blutbeimengung.
12.	2. "	900	1029	14,5845	—	
13.	3. "	900	1029	16,2540	—	
14.	4. "	750	1028	13,5450	—	

Versuchstag	Datum	Harnmenge	Spec. Gew.	N in g	Körpergewicht	
15.	5. December	900	1029	15,6870	—	
16.	6. „	1000	1028	15,1200	—	
17.	7. „	800	1029	16,6880	33,0	
18.	8. „	600	1031	13,3560	—	Harn dunkelbraungelb, klar.
19.	9. „	580	1030	13,5024	—	
20.	10. „	635	1030	13,5785	—	
Mittel		790	1029	13,1283	—	
21.	11. December	650	1031	13,4225	31,1	1. Stoffwechselperiode. Früh Morgens Kohlenmixtur.
22.	12. „	700	1030	14,1855	—	
23.	13. „	700	1030	14,2835	32,1	
24.	14. „	770	1027	14,7147	—	
Mittel der I. Periode		705	1030	14,1515	—	
25.	15. December	880	1023	14,4144	32,4	2. Stoffwechselperiode. Früh Morgens Kohlenmixtur. 3 Schilddrüsentabletten.
26.	16. „	770	1028	13,1516	—	4 „
27.	17. „	870	1025	14,6769	32,1	5 „
28.	18. „	1410	1020	17,3218	—	6 „
29.	19. „	710	1027	12,9966	31,8	7 „
Mittel der II. Periode		930	1025	14,5123	—	
30.	20. December	980	1026	14,8862	—	Früh Morgens Kohlenmixtur. Abschluss des Stoffwechselversuches. Täglich 8 Schilddrüsentabletten.
31.	21. „	1200	1023	16,0440	—	
32.	22. „	680	1026	9,8770	31,6	
33.	23. „	970	1026	14,5646	—	
34.	24. „	1100	1022	11,7040	—	
35.	25. „	1220	1023	13,8775	—	
36.	26. „	1095	1023	13,8737	—	
37.	27. „	1190	1023	13,8278	—	
38.	28. „	1100	1023	13,8985	—	
39.	29. „	830	1025	10,7195	32,0	
40.	30. „	1200	1025	15,1200	—	
41.	31. „	1070	1025	15,4669	—	
42.	1. Januar	1050	1023	13,6710	—	
43.	2. „	1120	1022	12,9752	—	
44.	3. „	970	1023	12,5615	—	
45.	4. „	1160	1022	13,3980	—	
46.	5. „	1060	1024	14,0238	31,0	
47.	6. „	980	1026	9,8784	—	
48.	7. „	990	1024	10,0832	—	
49.	8. „	1110	1024	13,5587	—	
50.	9. „	890	1023	11,9928	—	
51.	10. „	900	1024	13,2040	—	
52.	11. „	1110	1021	11,3831	—	
53.	12. „	1110	1022	17,4825	30,5	
54.	13. „	840	1026	11,9070	—	
55.	14. „	900	1024	11,9070	—	
56.	15. „	1000	1023	11,9700	—	
57.	16. „	1000	1024	13,7900	—	

Versuchstag	Datum	Harnmenge	Spec. Gew.	N in g	Körpergewicht	
58.	17. Januar	880	1025	13,3056	—	
59.	18. "	790	1026	12,4978	—	
60.	19. "	470	1026	8,4718	29,5	
61.	20. "	570	1025	11,6109	—	
62.	21. "	780	1022	10,6197	—	Unwohlsein. Geringes Fieber (38,1° C.).
63.	22. "	950	1023	12,1363	—	
64.	23. "	830	1022	11,6491	—	
65.	24. "	940	1023	12,7323	—	
66.	25. "	850	1022	11,2455	—	
67.	26. "	610	1024	8,0063	28,0	
68.	27. "	900	1025	10,0800	—	
69.	28. "	960	1022	11,2560	—	
70.	29. "	800	1022	13,6360	—	
71.	30. "	880	1025	10,3180	—	
72.	31. "	970	1024	14,0893	—	
73.	1. Februar	720	1022	14,0112	27,5	
74.	2. "	950	1025	13,9983	—	
75.	3. "	800	1024	12,5720	—	
Mittel		945	1024	12,6209	—	
76.	4. Februar	810	1026	15,5925	26,3	Vorperiode. Täglich 8 Schilddrüsentabletten.
77.	5. "	545	1030	11,2352	—	
78.	6. "	670	1030	11,6975	25,8	
Mittel d. Vorperiode		675	1029	12,8417	—	
79.	7. Februar	670	1030	20,3010	—	3. Stoffwechselperiode. Frühmorgens Kohlenmixtur. Keine Schilddrüsentabletten.
80.	8. "	725	1019	11,8501	26,1	Harn dunkel gefärbt.
81.	9. "	710	1029	11,9529	—	
82.	10. "	670	1030	13,2493	26,4	Im Kothe etwas frisches Blut.
83.	11. "	750	1027	14,2013	—	
Mittel der III. Periode		705	1027	14,3109	—	
84.	12. Februar	930	1020	13,0851	26,6	Abschluss des Stoffwechselversuches. Morg. Kohlenmixtur.
85.	13. "	1000	1015	9,6250	—	
86.	14. "	2000	1010	9,2400	—	
87.	15. "	2430	1010	9,0153	—	
88.	16. "	3010	1010	9,9029	29,5	
89.	17. "	1220	1011	8,1557	—	
90.	18. "	2020	1011	8,3426	—	
91.	19. "	2800	1010	11,9560	—	
92.	20. "	2150	1013	8,4280	—	
93.	21. "	2450	1011	9,7755	—	
Mittel		2000	1012	9,7526	—	
94.	22. Februar	1750	1011	—	—	
95.	23. "	2330	1013	—	30,5	

Ta-

Fritz M. Harn

Versuchstag	Datum	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	Harnstoff	Harnsäure	NH_3	Xanthinbasen	Kreatinin	P_2O_5	Acidität des Harnes in pCt.
1.	11. Dec.	650	1031	13,4225	—	—	—	—	0,3582	3,2240	49,1
2.	12. „	700	1030	14,1855	28,0420	0,5754	—	0,0399	—	3,2200	—
3.	13. „	700	1030	14,2835	—	—	0,9188	—	—	2,8700	66,9
4.	14. „	770	1027	14,7147	28,8750	0,1294	1,1781	0,0588	0,4462	3,0954	—
Summe . .		2820	—	56,6062	56,9170	0,7048	2,0969	0,0987	0,8044	12,4094	—
Mittel . . .		705	1030	14,1515	28,4585	0,3524	1,0484	0,0493	0,4022	3,1024	58,0

Ta-

Fritz M. Harn der

Versuchstag	Datum	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	Harnstoff	Harnsäure	NH_3	Xanthinbasen	Kreatinin	P_2O_5	Acidität des Harnes in pCt.
1.	15. Dec.	880	1023	14,4144	—	—	—	—	—	2,8864	—
2.	16. „	770	1028	13,1516	—	—	—	—	—	3,1108	63,9
3.	17. „	870	1025	14,6769	28,3272	0,0417	1,0168	0,0362	0,4996	2,9406	—
4.	18. „	1410	1020	17,3218	—	—	—	—	—	3,0456	96,8
5.	19. „	710	1027	12,9966	24,4950	0,0490	0,7996	0,0190	0,4668	2,5276	—
Summe . .		4640	—	72,5613	52,8222	0,0907	1,8164	0,0552	0,9664	14,5110	—
Mittel . . .		928	1025	14,5123	26,4111	0,0453	0,9082	0,0276	0,4832	2,9022	80,3

Ta-

Fritz M. Harn

Versuchstag	Datum	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	Harnstoff	Harnsäure	NH_3	Xanthinbasen	Kreatinin	P_2O_5	Acidität des Harnes in pCt.
1.	7. Febr.	670	1030	20,3010	—	—	—	—	—	2,9078	—
2.	8. „	725	1019	11,8501	22,0835	0,4630	0,9606	0,0198	0,2726	2,8710	—
3.	9. „	710	1029	11,9529	—	—	—	—	—	3,0672	94,6
4.	10. „	670	1030	13,2493	—	—	—	—	—	2,7470	98,2
5.	11. „	750	1027	14,2013	26,7750	0,4605	0,9722	0,1271	0,1878	2,7000	—
Summe . .		3525	—	71,5546	53,3100	0,9235	1,9328	0,1469	0,4604	14,2930	—
Mittel . . .		705	1027	14,3109	26,6550	0,4617	0,9664	0,0734	0,2302	2,8586	96,4

Ta-

Fritz M. Uebersicht der

Versuchstag	Datum	Gesammt-N		Harnstoff				Harnsäure			
						N-Gehalt				N-Gehalt	
		absolut	pCt.	absolut	pCt.	absolut	pCt. des Gesammt-N	absolut	pCt.	absolut	pCt. des Gesammt-N
1.	11. Dec.	13,4225	2,065	—	—	—	—	—	—	—	—
2.	12. „	14,1855	2,026	28,0420	4,006	13,0956	92,317	0,5754	0,082	0,1910	1,352
3.	13. „	14,2835	2,041	—	—	—	—	—	—	—	—
4.	14. „	14,7147	1,911	28,8750	3,750	13,4750	91,575	0,1294	0,017	0,0431	0,293
Mittel . . .		14,1515 [1])	2,007	28,4585	3,878	13,2853	91,946	0,3524	0,049	0,1174	0,822

1) Bezogen auf das Mittel der Gesammt-Stickstoffausscheidung vom 12. und

belle 34.
der I. Periode.

Phosphorsäure des zweifachsauren Phosphats	Phosphorsäure des einfachsauren Phosphats	CaO	MgO	Gesammt-erden	$Ca_3(PO_4)_2$	$Mg_2P_2O_7$	NaCl	H_2SO_4	Gesammt-C	C : N	CaO : MgO
1,5850	1,4927	0,2574	0,1385	0,3959	0,4752	0,3825	6,5000	0,6695	9,4220	0,65	1,858
—	—	—	—	—	—	—	7,0000	—	—	—	—
1,9194	0,9486	0,3147	0,1410	0,4557	0,5803	0,3894	7,0700	2,6594	9,4360	0,66	2,232
—	—	—	—	—	—	—	8,0080	—	—	—	—
3.5044	2,4413	0,5721	0,2795	0,8516	1,0555	0,7719	28,5780	3,3289	18,8580	—	—
1,7522	1,2206	0,2860	0,1397	0,4258	0,5277	0,3859	7,1445	1,6644	9,4290	0,655	2,045

belle 35.
II. Periode (Schilddrüsenzufuhr).

Phosphorsäure des zweifachsauren Phosphats	Phosphorsäure des einfachsauren Phosphats	CaO	MgO	Gesammt-erden	$Ca_3(PO_4)_2$	$Mg_2P_2O_7$	NaCl	H_2SO_4	Gesammt-C	C : N	CaO : MgO
—	—	—	—	—	—	—	7,5680	—	—	—	—
1.9905	1,1203	0,1767	0,1628	0,3395	0,3299	0,4496	6,6220	2,6580	—	—	1,085
—	—	—	—	—	—	—	7,6560	—	9,9876	0,68	—
2,9497	0,0959	0,4001	0,1960	0,5961	0,7403	0,5413	9,8700	2,7608	—	—	2,041
—	—	—	—	—	—	—	4,4020	—	8,6336	0,66	—
4.9402	1,2162	0,5768	0,3588	0,9356	1,0702	0,9909	36,1180	5,4188	18,6212	—	—
2,4701	0,6081	0,2884	0,1794	0,4678	0,5351	0,4954	7,2236	2,7094	9,3106	0,67	1,563

belle 36.
der III. Periode.

Phosphorsäure des zweifachsauren Phosphats	Phosphorsäure des einfachsauren Phosphats	CaO	MgO	Gesammt-erden	$Ca_3(PO_4)_2$	$Mg_2P_2O_7$	NaCl	H_2SO_4	Gesammt-C	C : N	CaO : MgO
—	—	—	—	—	—	—	5,0920	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	5,6550	1,6196	10,0630	0,85	—
2.9018	0,1654	0,0298	0,1186	0,1484	0,0547	0,3276	5,9640	1,2027	—	—	0,243
2.6947	0,0523	0,0288	0,1032	0,1320	0,0529	0,2850	5,6280	1,0398	—	—	0,279
—	—	—	—	—	—	—	6.1500	0,8130	9,8400	0,69	—
5,5965	0,2177	0,0586	0,2218	0,2804	0,1076	0,6126	28,4890	4,6751	19,9030	—	—
2,7982	0,1088	0,0293	0,1109	0,1402	0,0538	0,3063	5,6978	1,1688	9,9515	0,77	0,261

belle 37.
N-Ausscheidung der I. Periode.

Kreatinin				Xanthinbasen				Ammoniak				N-Rest	
absolut	pCt.	N-Gehalt absolut	N-Gehalt pCt. des Gesammt-N	absolut	pCt.	N-Gehalt absolut	N-Gehalt pCt. des Gesammt-N	absolut	pCt.	N-Gehalt absolut	N-Gehalt pCt. des Ges.-N	absolut	pCt.
0,3582	0,051	0,1332	0,992	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	0,0399	0,006	0,0152	0,107	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	0,9188	0,131	0,7566	5,297	—	—
0,4462	0,058	0,1659	0,127	0,0588	0,008	0,0224	0,152	1,1781	0,153	0,9702	6,593	0,0381	1,260
0,4022	0,054	0,1495	0,554	0,0493	0,007	0,0188	0,129	1,0484	0,142	0,8634	5,942	0,0157 [1]	0,607

14. December.

Ta-

Fritz M. Uebersicht der N-Aus-

Versuchstag	Datum	Gesammt-N absolut	Gesammt-N pCt.	Harnstoff absolut	Harnstoff pCt.	Harnstoff N-Gehalt absolut	Harnstoff N-Gehalt pCt. des Gesammt-N	Harnsäure absolut	Harnsäure pCt.	Harnsäure N-Gehalt absolut	Harnsäure N-Gehalt pCt. des Gesammt-N
3.	17. Dec.	14,6769	1,687	28,3272	3,256	13,2288	90,133	0,0417	0,005	0,0139	0,095
5.	19. „	12,9966	1,830	24,4950	3,450	11,4392	88,017	0,0490	0,007	0,0163	0,125
Mittel . .		13,8367	1,758	26,4111	3,353	12,3340	89,075	0,0453	0,006	0,0151	0,110

Ta-

Fritz M. Uebersicht der

Versuchstag	Datum	Gesammt-N absolut	Gesammt-N pCt.	Harnstoff absolut	Harnstoff pCt.	Harnstoff N-Gehalt absolut	Harnstoff N-Gehalt pCt. des Gesammt-N	Harnsäure absolut	Harnsäure pCt.	Harnsäure N-Gehalt absolut	Harnsäure N-Gehalt pCt. des Gesammt-N
2.	8. Febr.	11,8501	1,635	22,0835	3,046	10,3022	86,938	0,4630	0,064	0,1543	1,302
5.	11. „	14,2013	1,893	26,7750	3,570	12,5039	88,048	0,4605	0,061	0,1535	1,081
Mittel . .		13,0257	1,764	24,4292	3,308	11,4030	87,493	0,4617	0,062	0,1539	1,191

Ta-

Fritz M. Gesammt-Uebersicht der

Versuchstag	Datum	Gesammt-C absolut	Gesammt-C pCt.	Harnstoff absolut	Harnstoff pCt.	Harnstoff C-Gehalt absolut	Harnstoff C-Gehalt pCt. des Gesammt-C	Harnsäure absolut	Harnsäure pCt.	Harnsäure C-Gehalt absolut	Harnsäure C-Gehalt pCt. des Gesammt-C
1.	11. Dec.	9,4220	1,450	—	—	—	—	—	—	—	—
2.	12. „	—	—	28,0420	4,006	5,6084	—	0,5754	0,082	0,2054	—
3.	13. „	9,4360	1,348	—	—	—	—	—	—	—	—
4.	14. „	—	—	28,8750	3,750	5,7750	—	0,1294	0,017	0,0462	—
Mittel . .		9,4290	1,399	28,4585	3,878	5,6917	60,363	0,3524	0,049	0,1258	1,334

Ta-

Fritz M. Gesammt-Uebersicht der C-Aus-

Versuchstag	Datum	Gesammt-C absolut	Gesammt-C pCt.	Harnstoff absolut	Harnstoff pCt.	Harnstoff C-Gehalt absolut	Harnstoff C-Gehalt pCt. des Gesammt-C	Harnsäure absolut	Harnsäure pCt.	Harnsäure C-Gehalt absolut	Harnsäure C-Gehalt pCt. des Gesammt-C
3.	17. Dec.	9,9876	1,148	28,3272	3,256	5,6654	56,725	0,0417	0,005	0,0149	0,149
5.	19. „	8,6336	1,216	24,4950	3,450	4,8990	56,743	0,0490	0,007	0,0175	0,203
Mittel . .		9,3106	1,182	26,4111	3,353	5,2822	56,734	0,0453	0,006	0,0162	0,176

Ta-

Fritz M. Gesammt-Uebersicht der

Versuchstag	Datum	Gesammt-C absolut	Gesammt-C pCt.	Harnstoff absolut	Harnstoff pCt.	Harnstoff C-Gehalt absolut	Harnstoff C-Gehalt pCt. des Gesammt-C	Harnsäure absolut	Harnsäure pCt.	Harnsäure C-Gehalt absolut	Harnsäure C-Gehalt pCt. des Gesammt-C
2.	8. Febr.	10,0630	1,388	22,0835	3,046	4,4167	43,890	0,4630	0.064	0.1653	1,643
5.	11. „	9,8400	1,312	26,7750	3,570	5,3550	54,421	0,4605	0,061	0,1644	1,671
Mittel . .		9,9515	1,350	24,4292	3,308	4,8858	49,155	0,4617	0,062	0,1648	1,657

belle 38.

scheidung der II. (Schilddrüsen-) Periode.

Kreatinin				Xanthinbasen				Ammoniak				N-Rest	
		N-Gehalt				N-Gehalt				N-Gehalt			
ab-solut	pCt.	ab-solut	pCt. d. Gesammt-N	ab-solut	pCt.	ab-solut	pCt. d. Gesammt-N	ab-solut	pCt.	ab-solut	pCt. d. Gesammt-N	ab-solut	pCt.
0,4996	0,057	0,1857	1,265	0,0362	0,004	0,0138	0,094	1,0168	0,117	0,8373	5,705	0,3974	2,708
0,4668	0,066	0,1256	0,966	0,0190	0,003	0,0073	0,056	0,7996	0,113	0,6585	5,067	0,7497	5,769
0,4832	0,061	0,1556	1,115	0,0276	0,003	0,0105	0,075	0,9082	0,115	0,7479	5,386	0,5736	4,239

belle 39.

N-Ausscheidung der III. Periode.

0,2726	0,038	0,1013	0,855	0,0198	0,003	0,0076	0,064	0,9606	0,132	0,7911	6,676	0,4936	4,165
0,1878	0,025	0,0698	0,492	0,1271	0,017	0,0485	0,342	0,9722	0,130	0,8006	5,638	0,6250	4,399
0,2302	0,031	0,0855	0,673	0,0734	0,010	0,0280	0,203	0,9664	0,131	0,7958	6,157	0,5595	4,283

belle 40.

C-Ausscheidung der I. Periode.

Kreatinin				Xanthinbasen				C-Rest	
		C-Gehalt				C-Gehalt			
absolut	pCt.	absolut	pCt. des Gesammt-C	absolut	pCt.	absolut	pCt. des Gesammt-C	absolut	pCt.
0,3582	0,051	0,1333	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	0,0399	0,006	0,0158	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,4462	0,058	0,1660	—	0,0588	0,008	0,0232	—	—	—
0,4022	0,054	0,1496	1,587	0,0493	0,007	0,0185	0,196	3,4434	36,520

belle 41.

scheidung der II. (Schilddrüsen-) Periode.

0,4996	0,057	0,1859	1,861	0,0362	0,004	0,0143	0,143	4,1071	41,122
0,4668	0,066	0,1737	2,012	0,0190	0,003	0,0075	0,087	3,5359	40,955
0,4832	0,061	0,1798	1,936	0,0276	0,003	0,0109	0,115	3,8215	41,038

belle 42.

C-Ausscheidung der III. Periode.

0,2726	0,038	0,1014	1,007	0,0198	0,003	0,0078	0,078	5,3718	53,382
0,1878	0,025	0,0699	0,710	0,1271	0,017	0,0502	0,510	4,2005	42,688
0,2302	0,031	0,0856	0,858	0,0734	0,010	0,0290	0,294	4,7863	48,035

Tabelle 43.
Fritz M. N-Einfuhr in g der I. Periode.

Versuchs-tag	Datum	Milch 1,5 Liter	Braten 100 g	Gries 25 g	Semmel 200 g	Schilddrüsen-tabletten	Summe
1.	11. Dec.	8,9250	5,2500	0,3378	2,7269	—	17,2397
2.	12. „	8,9250	5,2500	0,3378	2,7269	—	17,2397
3.	13. „	8,6625	5,2500	0,3378	2,7269	—	16,9772
4.	14. „	8,6625	5.2500	0,3378	2,7269	—	16,9772
Summe		35,1750	21,0000	1,3512	10,9076	—	68,4338
Mittel		8,7937	5,2500	0,3378	2,7269	—	17,1084

Tabelle 44.
Fritz M. N-Einfuhr in g der II. Periode.

Versuchs-tag	Datum	Milch 1,5 Liter	Braten 100 g	Gries 25 g	Semmel 200 g	Schilddrüsen-tabletten	Summe
1.	15. Dec.	8,0850	5,2500	0,3378	2,7269	0,0315	16,4312
2.	16. „	8,0850	5,2500	0,3378	2,7269	0,0420	16,4417
3.	17. „	8,9250	5,9054	0,3378	2,7269	0,0525	17,9476
4.	18. „	8,9250	5,9054	0,3378	2,7269	0,0630	17,9581
5.	19. „	8,2950	5,9054	0,3378	2,7269	0.0735	17,3386
Summe		42,3150	28,2162	1,6890	13,6345	0,2625	86,1172
Mittel		8,4630	5,6432	0,3378	2,7269	0,0525	17,2234

Tabelle 45.
Fritz M. N-Einfuhr in g der III. Periode.

Versuchs-tag	Datum	Milch 1,5 Liter	Braten 100 g	Gries 25 g	Semmel 200 g	Schilddrüsen-tabletten	Summe
1.	7. Febr.	8,4000	4,8548	0,3378	2,7269	—	16,3195
2.	8. „	8,4000	4,8548	0.3378	2,7269	—	16,3195
3.	9. „	8,4000	4,8548	0,3378	2,7269	—	16,3195
4.	10. „	8,5050	4,8548	0,3378	2,7269	—	16,4245
5.	11. „	8.5050	4,8548	0,3378	2,7269	—	16,4245
Summe		42,2100	24,2740	1,6890	13,6345	—	81,8075
Mittel		8,4420	4,8548	0,3378	2,7269	—	16,3615

Tabelle 46.
Fritz M. N-Bilanz der I. Periode.

Versuchs-tag	Datum	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
1.	11. Dec.	17,2397	13,4225	1,8930	15,3155	+ 1,9242
2.	12. „	17,2397	14,1855	1,8930	16,0785	+ 1,1612
3.	13. „	16,9772	14,2835	1,8930	16,1765	+ 0,8007
4.	14. „	16,9772	14.7147	1,8930	16,6077	+ 0,3695
Summe		68,4338	56,6062	7,5720	64,1782	+ 4,2556
Mittel		17,1084	14,1515	1,8930	16,0445	+ 1,0639

Tabelle 47.
Fritz M. N-Bilanz der II. Periode (Schilddrüsenzufuhr).

Versuchs-tag	Datum	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
1.	15. Dec.	16,4312	14,4144	1,7789	16,1933	+ 0,2379
2.	16. „	16,4417	13,1516	1,7789	14,9305	+ 1,5112
3.	17. „	17,9476	14,6769	1,7789	16,4558	+ 1,4918
4.	18. „	17,9581	17,3218	1,7789	19,1007	— 1,1426
5.	19. „	17,3386	12,9966	1,7789	14,7755	+ 2,5631
Summe		86,1172	72,5613	8,8945	81,4558	+ 4,6614
Mittel		17,2234	14,5123	1,7789	16.2912	+ 0,9323

Tabelle 48.

Fritz M. N-Bilanz der III. Periode.

Versuchs-tag	Datum	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
1.	7. Febr.	16,3195	20,3010	1,4254	21,7264	— 5,4069
2.	8. „	16,3195	11,8501	1,4254	13,2755	+ 3,0440
3.	9. „	16,3195	11,9529	1,4254	13,3783	+ 2,9412
4.	10. „	16,4245	13,2493	1,4254	14,6747	+ 1,7498
5.	11. „	16,4245	14,2013	1,4254	15,6267	+ 0,7978
Summe		81,8075	71,5546	7,1270	78,6816	+ 3,1259
Mittel		16,3615	14,3109	1,4254	15,7363	+ 0,6252

Tabelle 49.

Fritz M. P_2O_5-Einfuhr in g der I. Periode.

Versuchs-tag	Datum	Milch 1,5 Liter	Braten 100 g	Gries 25 g	Semmel 200 g	Schild-drüsen-tabletten	Bilanz
1.	11. Dec.	4,0500	0,6691	0,1048	1,0015	—	5,8254
2.	12. „	4,0500	0,6691	0,1048	1,0015	—	5,8254
3.	13. „	3,7500	0,6691	0,1048	1,0015	—	5,5254
4.	14. „	3,7500	0,6691	0,1048	1,0015	—	5,5254
Summe		15,6000	2,6764	0,4192	4,0060	—	22,7016
Mittel		3,9000	0,6691	0,1048	1,0015	—	5,6754

Tabelle 50.

Fritz M. P_2O_5-Einfuhr in g der II. Periode.

Versuchs-tag	Datum	Milch 1,5 Liter	Braten 100 g	Gries 25 g	Semmel 200 g	Schild-drüsen-tabletten	Bilanz
1.	15. Dec.	3,4500	0,6691	0,1048	1,0015	0,0039	5,2293
2.	16. „	3,4500	0,6691	0,1048	1,0015	0,0052	5,2306
3.	17. „	3,9750	0,6738	0,1048	1,0015	0,0065	5,7616
4.	18. „	3,9750	0,6738	0,1048	1,0015	0,0078	5,7629
5.	19. „	3,9750	0,6738	0,1048	1,0015	0,0091	5,7642
Summe		18,8250	3,3596	0,5240	5,0075	0,0325	27,7486
Mittel		3,7650	0,6719	0,1048	1,0015	0,0065	5,5497

Tabelle 51.

Fritz M. P_2O_5-Einfuhr in g der III. Periode.

Versuchs-tag	Datum	Milch 1,5 Liter	Braten 100 g	Gries 25 g	Semmel 200 g	Schild-drüsen-tabletten	Bilanz
1.	7. Febr.	3,7500	0,6231	0,1048	1,0015	—	5,4794
2.	8. „	3,7500	0,6231	0,1048	1,0015	—	5,4794
3.	9. „	3,7500	0,6231	0,1048	1,0015	—	5,4794
4.	10. „	3,8689	0,6231	0,1048	1,0015	—	5,5983
5.	11. „	3,8689	0,6231	0,1048	1,0015	—	5,5983
Summe		18,9878	3,1155	0,5240	5,0075	—	27,6348
Mittel		3,7976	0,6231	0,1048	1,0015	—	5,5270

Tabelle 52.

Fritz M. P_2O_5-Bilanz der I. Periode.

Versuchstag	Datum	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
1.	11. Dec.	5,8254	3,2240	1,9829	5,2069	+ 0,6185
2.	12. „	5,8254	3,2200	1,9829	5,2029	+ 0,6225
3.	13. „	5,5254	2,8700	1,9829	4,8529	+ 0,6725
4.	14. „	5,5254	3,0954	1,9829	5,0783	+ 0,4471
Summe		22,7016	12,4094	7,9316	20,3410	+ 2,3606
Mittel , ...		5,6754	3,1024	1,9829	5,0853	+ 0,5901

Tabelle 53.

Fritz M. P_2O_5-Bilanz der II. (Schilddrüsen-) Periode.

Versuchstag	Datum	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
1.	15. Dec.	5,2293	2,8864	1,8945	4,7809	+ 0,4484
2.	16. „	5,2306	3,1108	1,8945	5,0053	+ 0,2253
3.	17. „	5,7616	2,9406	1,8945	4,8351	+ 0,9265
4.	18. „	5,7629	3,0456	1,8945	4,9401	+ 0,8228
5.	19. „	5,7642	2,5276	1,8945	4,4221	+ 1,3421
Summe		27,7486	14,5110	9,4725	23,9835	+ 3,7651
Mittel		5,5497	2,9022	1,8945	4,7967	+ 0,7530

Tabelle 54.

Fritz M. P_2O_5-Bilanz der III. Periode.

Versuchstag	Datum	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
1.	7. Febr.	5,4794	2,9078	1,7207	4,6285	+ 0,8509
2.	8. „	5,4794	2,8710	1,7207	4,5917	+ 0.8877
3.	9. „	5,4794	3,0672	1,7207	4,7879	+ 0,6915
4.	10. „	5,5983	2,7470	1,7207	4,4677	+ 1,1306
5.	11. „	5,5983	2,7000	1,7207	4,4207	+ 1,1776
Summe		27,6348	14,2930	8,6035	22,8965	+ 4,7383
Mittel		5,5270	2,8586	1,7207	4,5793	+ 0,9477

Tabelle 55.

Fritz M. Ausscheidung der alkalischen Erden.

Periode	CaO			MgO			Sand im Koth pro die
	Harn	Koth	zusammen	Harn	Koth	zusammen	
	durchschnittlich pro die			durchschnittlich pro die			
I. Periode. Gewöhnliche Kost.	0,2860	3,1314	3,4174	0,1397	2,6378	2,7775	0,1637
II. Periode. 5 Schilddrüsentabletten täglich.	0,2884	3,2308	3,5192	0,1794	6,0272	6,2066	0.4290
III. Periode. Gewöhnliche Kost.	0,0293	3,7598	3,7891	0,1109	0,0458	0,1567	0,4303

III. Stoffwechselversuch.

Als Versuchsindividuum diente die 14jährige Cretine Theresia Kr. Seit 21. November 1901 erhält dieselbe täglich genau gewogen folgende Nahrung: $1^1/_2$ Liter Milch, 100 g Kalbsbraten, 25 g Gries (als Milchbrei), 150 g Semmel, 14 g Zucker (zum Milchbrei) und 3 g Kochsalz. Diese Nahrung enthält nach König:

	g	Calorien
Kohlenhydrate	196,5	805,65
Eiweiss	38,4	352,44
Fett	11,6	107,88
zusammen		1265,97

Pro Kilo Körpergewicht erhält das Mädchen somit 53,8 Calorien. Flüssigkeitszufuhr 1500 ccm. Bis 10. December wurde nur der Stickstoffgehalt des Harnes bestimmt. Von diesem Tage bis 14. December währte die erste Versuchsperiode. Seither langsam ansteigend 3—8 Schilddrüsentabletten täglich. Vom 15.—19. December 2. Stoffwechselperiode (Schilddrüsenperiode). Unter gleichbleibender Ernährung und Verabreichung von 8 Thyreoidintabletten pro die erfolgte fortan nur die Untersuchung des Harnes auf Stickstoff.

Am 6. Februar wurde die Schilddrüsenzufuhr sistirt und eine dritte Stoffwechselperiode, vom 7.—11. Februar während, angeschlossen. Während dieser Periode (am 10. Februar) erbricht das Mädchen eine geringe Menge (14 g) Milch. Am 21. Februar wurde endlich die tägliche Untersuchung des Urins beendet. Der Harn ist stets lichtgelb, leicht getrübt, sauer, frei von fremden Bestandtheilen. Tabellen 56—78 liefern eine Uebersicht der Versuchsresultate.

Tabelle 56.

Theresia Kr.

Versuchstag	Datum	Harnmenge	Spec. Gew.	N in g	Körpergewicht	
1.	21. November	600	1025	6,2370	23,0	Nahrung: $1^1/_2$ Liter Milch, 100 g Kalbsbraten, 25 g Gries, 150 g Semmel, 14 g Zucker, 3 g Kochsalz = 53,8 Calorien pro Kilo Körpergewicht.
2.	22. „	800	1023	11,7040	—	
3.	23. „	900	1023	8,5050	—	
4.	24. „	900	1024	12,4740	23,0	
5.	25. „	1000	1022	11,2350	—	
6.	26. „	800	1023	13,6920	—	
7.	27. „	800	1023	11,9560	—	
8.	28. „	800	1024	11,3960	—	
9.	29. „	800	1023	12,2400	—	
10.	30. „	700	1024	11,7600	—	
11.	1. December	600	1025	8,3370	23,0	
12.	2. „	900	1024	14,4270	23,0	
13.	3. „	900	1024	12,5055	—	
14.	4. „	900	1024	13,7025	—	
15.	5. „	800	1024	9,2650	—	
16.	6. „	750	1024	12,1012	—	

Versuchstag	Datum	Harnmenge	Spec. Gew.	N in g	Körpergewicht	
17.	7. December	600	1025	13,1040	23,7	
18.	8. "	700	1023	9,8735	—	Harn hellgelb, leicht getrübt.
19.	9. "	710	1023	11,4061	—	
20.	10. "	750	1025	12,4950	—	
Mittel		785	1024	11,4208	—	
21.	11. December	630	1029	12,0834	22,5	1. Stoffwechselperiode. Früh Morgens Kohlenmixtur.
22.	12. "	720	1030	13,7088	—	
23.	13. "	750	1026	13,6313	22,6	
24.	14. "	730	1028	13,3816	—	
Mittel der I. Periode		707	1028	13,2013	—	
25.	15. December	780	1026	16,2708	22,7	2. Stoffwechselperiode. Früh Morgens Kohlenmixtur. 3 Schilddrüsentabletten.
26.	16. "	750	1024	13,2825	—	Zahnschmerzen. 4 Schilddrüsentabletten.
27.	17. "	760	1027	15,1088	22,6	5 "
28.	18. "	740	1027	14,6594	—	6 "
29.	19. "	760	1027	15,6674	22,4	Grosser Durst, 125 ccm Trinkw. 7 Schilddrüsentabletten.
Mittel der II. Periode		758	1026	14,9978	—	
30.	20. December	810	1025	13,2962	—	Früh Morgens Kohlenmixtur. Abschluss des Stoffwechselversuches. Täglich 8 Schilddrüsentabletten.
31.	21. "	890	1023	11,4632	—	
32.	22. "	1130	1017	10,4808	22,8	
33.	23. "	870	1025	11,2056	—	
34.	24. "	800	1021	5,9920	—	
35.	25. "	620	1023	7,9422	—	
36.	26. "	1185	1021	12,1107	—	
37.	27. "	870	1020	8,9523	—	
38.	28. "	1000	1019	12,9500	22,3	
39.	29. "	990	1020	11,1227	—	
40.	30. "	800	1019	6,9440	—	
41.	31. "	1070	1020	11,7219	—	
42.	1. Januar	860	1017	8,0668	—	
43.	2. "	950	1017	8,8113	—	
44.	3. "	1020	1020	10,8528	—	
45.	4. "	1060	1016	10,0912	—	
46.	5. "	1170	1018	10,4013	22,0	
47.	6. "	730	1021	8,4315	—	
48.	7. "	1100	1017	9,5865	—	
49.	8. "	1140	1020	10,7331	—	
50.	9. "	910	1022	12,3260	—	
51.	10. "	710	1023	10,1140	—	
52.	11. "	530	1025	9,5718	—	
53.	12. "	820	1021	10,8486	21,3	
54.	13. "	720	1020	7,8876	—	
55.	14. "	640	1021	7,3248	—	
56.	15. "	430	1025	8,1270	—	
57.	16. "	770	1021	8,8935	—	Zahnschmerzen.

Versuchstag	Datum	Harnmenge	Spec. Gew.	N in g	Körpergewicht	
58.	17. Januar	880	1016	7,9772	—	
59.	18. „	900	1016	8,2530	—	
60.	19. „	950	1017	8,1130	20,0	
61.	20. „	890	1017	9,0335	—	
62.	21. „	810	1019	8,1648	—	
63.	22. „	1110	1016	9,7125	—	
64.	23. „	800	1020	9,6880	—	
65.	24. „	700	1020	9,1875	—	
66.	25. „	880	1020	11,7040	—	
67.	26. „	930	1021	11,5227	19,5	
68.	27. „	850	1020	10,7993	—	
69.	28. „	840	1021	10,2606	—	
70.	29. „	1100	1019	11,3575	—	
71.	30. „	560	1020	7,8204	—	
72.	31. „	1110	1019	11,1888	—	
73.	1. Februar	1060	1016	12,1688	—	
74.	2. „	1150	1015	8,8953	19,2	
75.	3. „	1020	1015	8,3895	—	
Mittel		895	1020	9,7888	—	
76.	4. Februar	800	1022	15,2880	19,2	8 Schilddrüsentabletten täglich.
77.	5. „	425	1030	9,5159	—	
78.	6. „	440	1029	8,1246	18,7	
Mittel der Vorperiode		555	1027	10,9762	—	
79.	7. Februar	640	1026	11,9360	—	3. Stoffwechselperiode. Früh Morgens Kohlenmixtur. Keine Schilddrüsentabletten.
80.	8. „	660	1026	13,7445	19,2	Harn lichtgelb, etwas trüb.
81.	9. „	670	1026	12,7334	—	
82.	10. „	620	1029	11,7614	19,5	Erbrechen von 14 g Milch.
83.	11. „	720	1020	11,1132	—	
Mittel der III. Periode		660	1025	12,2577	—	
84.	12. Februar	1170	1015	12,4488	19,5	Abschluss des Stoffwechselversuches. Morgens Kohlenmixtur.
85.	13. „	900	1017	8,7570	—	
86.	14. „	1140	1011	10,7730	—	
87.	15. „	2060	1010	10,9592	—	Grosser Durst. Trinkwasser nach Belieben.
88.	16. „	1570	1012	8,3916	21,3	
89.	17. „	1500	1015	7,1000	—	
90.	18. „	1300	1013	7,8715	—	
91.	19. „	1040	1014	7,0616	—	
92.	20. „	920	1015	6,3756	21,5	
93.	21. „	1450	1012	5,6333	—	
Mittel		1305	1012	8,5372	—	
94.	22. Februar	920	1017	—	—	
95.	23. „	980	1014	—	—	

Ta-

Theresia Kr. Harn

Versuchstag	Datum	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	Harnstoff	Harnsäure	NH_3	Xanthinbasen	Kreatinin	P_2O_5	Acidität des Harnes in pCt.
1.	11. Dec.	630	1029	12,0834	—	—	—	—	0.2700	2,8854	51,1
2.	12. „	720	1030	13,7088	27,3312	0,3600	—	0,0787	—	3,0096	—
3.	13. „	750	1026	13,6313	—	—	0,7331	—	—	2,8800	57,9
4.	14. „	730	1028	13,3816	25,6230	0,0460	0,9900	0,0927	0,5905	2,9470	—
Summe . .		2830	—	52,8051	52,9542	0,4060	1,7231	0,1714	0,8605	11,7220	—
Mittel . . .		707	1028	13,2013	26,4771	0,2030	0,8615	0,0857	0,4302	2,9305	54,5

Ta-

Theresia Kr. Harn der

Versuchstag	Datum	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	Harnstoff	Harnsäure	NH_3	Xanthinbasen	Kreatinin	P_2O_5	Acidität des Harnes in pCt.
1.	15. Dec.	780	1026	16.2708	—	—	—	—	—	2,9172	—
2.	16. „	750	1024	13,2825	—	—	—	—	—	2,7000	58,5
3.	17. „	760	1027	15,1088	29,1840	0,0175	0,8559	0,0545	0,4721	3.4960	—
4.	18. „	740	1027	14,6594	—	—	—	—	—	3,0192	99,3
5.	19. „	760	1027	15,6674	29,9896	0,0061	0,7592	0,0285	0.3657	3,1960	—
Summe . .		3790	—	74,9889	59,1736	0,0236	1,6151	0,0830	0,8378	15,3284	—
Mittel . . .		758	1026	14,9978	29,5868	0,0118	0,8075	0,0415	0,4189	3,0657	78,9

Ta-

Theresia Kr. Harn

Versuchstag	Datum	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	Harnstoff	Harnsäure	NH_3	Xanthinbasen	Kreatinin	P_2O_5	Acidität des Harnes in pCt.
1.	7. Febr.	640	1026	11,9360	—	—	—	—	—	2,3424	—
2.	8. „	660	1026	13,7445	25,7268	0,1096	0,7722	0,0462	0,1315	2,2176	—
3.	9. „	670	1026	12,7334	—	—	—	—	—	2,2512	92,5
4.	10. „	620	1029	11,7614	—	—	—	—	—	2,2692	90,4
5.	11. „	720	1020	11,1132	20,5200	0,3233	0,8532	0,1199	0,2400	2.0304	—
Summe . .		3310	—	61,2885	46,2468	0,4329	1,6254	0,1661	0,3715	11,1108	—
Mittel . . .		662	1025	12,2577	23,1234	0,2164	0,8127	0,0830	0,1857	2,2222	91,5

Ta-

Theresia Kr. Uebersicht der

Versuchstag	Datum	Gesammt-N		Harnstoff				Harnsäure			
						N-Gehalt				N-Gehalt	
		absolut	pCt.	absolut	pCt.	absolut	pCt. des Gesammt-N	absolut	pCt.	absolut	pCt. des Gesammt-N
1.	11. Dec.	12,0834	1,918	—	—	—	—	—	—	—	—
2.	12. „	13,7088	1,918	27,3312	3,796	12,7512	93,015	0,3600	0,050	0,1200	0,875
3.	13. „	13,6313	1,818	—	—	—	—	—	—	—	—
4.	14. „	13,3816	1,833	25,6230	3,510	11,9574	89,357	0,0460	0,006	0,0153	0,114
Mittel . . .		13,2013	1,871	26,4771	3,653	12,3543	91,186	0,2030	0,028	0,0676	0,494

1) Bezogen auf das Mittel der Gesammt-Stickstoffausscheidung vom 12. und

belle 57.

der I. Periode.

Phosphorsäure		CaO	MgO	Gesammt-erden	$Ca_3(PO_4)_2$	$Mg_2P_2O_7$	NaCl	H_2SO_4	Gesammt-C	C : N	CaO : MgO
des zweifachsauren Phosphats	des einfachsauren Phosphats										
1,4742	1,4112	0,3076	0,1657	0,4733	0,5676	0,4576	5,1660	1,1145	7,1946	0,59	1,85
—	—	—	—	—	—	—	6,9120	—	—	—	—
1,6867	1,1933	0,3129	0,2201	0,5330	0,5783	0,6079	6,6000	2,6430	7,9200	0,58	1,42
—	—	—	—	—	—	—	5,9860	—	—	—	—
3,1609	2,6045	0,6205	0,3858	1,0063	1,1459	1,0655	24,6640	3,7575	15,1146	—	—
1,5804	1,3022	0,3102	0,1929	0,5031	0,5729	0,5327	6,1660	1,8787	7,5573	0,585	1,61

belle 58.

II. Periode (Schilddrüsenzufuhr).

—	—	—	—	—	—	—	6,8640	—	—	—	—
1,7033	0,9967	0,4547	0,2374	0,6921	0,7590	0,6557	6,4500	2,3490	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	6,9920	—	8,2536	0.55	1,91
2,9977	0,0215	0,2759	0,3219	0,5978	0,5091	0,8890	6,5120	0,9450	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	5,7760	—	9,3784	0,60	0,86
4,7010	1,0182	0,7306	0,5593	1,2899	1,2681	1,5447	32,5940	3,2940	17,6320	—	—
2,3505	0,5091	0,3653	0,2796	0,6449	0,6340	0,7723	6,5188	1,6470	8,8160	0,575	1,31

belle 59.

der III. Periode.

—	—	—	—	—	—	—	4,8640	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	3,9600	1.7358	6,5768	0,55	—
2,0824	0,1688	0,0301	0,1608	0,1909	0,0556	0,4441	4,5560	0,8455	—	—	0,187
2,0528	0,2164	0,0299	0,0223	0,0522	0,0552	0,0619	4,8980	0,6488	—	—	1,296
		—			—		4,6080	1,0800	5,8608	0,53	—
4,1352	0.3852	0,0600	0,1831	0,2431	0,1108	0,5060	22,8860	4,3101	12,4376	—	—
2,0676	0,1926	0,0300	0,0915	0,1215	0,0554	0,2530	4,5772	1,0775	6,2188	0,54	0,328

belle 60.

N-Ausscheidung der I. Periode.

Kreatinin				Xanthinbasen				Ammoniak				N-Rest	
absolut	pCt.	N-Gehalt		absolut	pCt.	N-Gehalt		absolut	pCt.	N-Gehalt		absolut	pCt.
		absolut	pCt. des Gesammt-N			absolut	pCt. des Gesammt-N			absolut	pCt. des Ges.-N		
0,2700	0,043	0,1004	0,831	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	0,0787	0,109	0,0300	0,219	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	0,7331	0,098	0,6038	4,429	—	—
0,5905	0.081	0,2195	1,640	0,0927	0,127	0,0354	0,265	0,9900	0,136	0,8137	6,081	0,3403	2,543
0.4302	0,062	0,1599	1,235	0,0857	0,118	0,0327	0,242	0,8615	0,117	0,7087	5,255	0,2220[1]	1,588

14. December.

Ta-

Theresia Kr. Uebersicht der N-Aus-

Versuchstag	Datum	Gesammt-N		Harnstoff				Harnsäure			
						N-Gehalt				N-Gehalt	
		ab-solut	pCt.	absolut	pCt.	absolut	pCt. des Gesammt-N	absolut	pCt.	absolut	pCt. des Gesammt-N
3.	17. Dec.	15,1088	1,988	29,1840	3,840	13,6192	90,141	0,0175	0,002	0,0058	0,038
5.	19. „	15,6674	2,061	29,9896	3,946	13,9916	88,736	0,0061	0,001	0,0020	0,013
Mittel . .		15,3881	2,024	29,5868	3,893	13,8054	89,438	0,0118	0,002	0,0039	0,025

Ta-

Theresia Kr. Uebersicht der

Versuchstag	Datum	Gesammt-N absolut	pCt.	Harnstoff absolut	pCt.	N-Gehalt absolut	pCt. des Gesammt-N	Harnsäure absolut	pCt.	N-Gehalt absolut	pCt. des Gesammt-N
2.	8. Febr.	13,7445	2,082	25,7268	3,898	12,0120	87,395	0,1096	0,017	0,0365	0,266
5.	11. „	11,1132	1,544	20,5200	2,850	9,5760	86,168	0,3233	0,045	0,1078	0,970
Mittel . .		12,4288	1,813	23,1234	3,374	10,7940	86,781	0,2164	0,031	0,0721	0,618

Ta-

Theresia Kr. Gesammt-Uebersicht der

Versuchstag	Datum	Gesammt-C		Harnstoff				Harnsäure			
						C-Gehalt				C-Gehalt	
		absolut	pCt.	absolut	pCt.	absolut	pCt. des Gesammt-C	absolut	pCt.	absolut	pCt. des Gesammt-C
1.	11. Dec.	7,1946	1,142	—	—	—	—	—	—	—	—
2.	12. „	—	—	27,3312	3,796	5,4662	—	0,3600	0,050	0,1285	—
3.	13. „	7,9200	1,056	—	—	—	—	—	—	—	—
4.	14. „	—	—	25,6230	3,510	5,1246	—	0,0460	0,006	0,0164	—
Mittel . .		7,5573	1,099	26,4771	3,653	5,2954	70,070	0,2030	0,028	0,0724	0,958

Ta-

Theresia Kr. Gesammt-Uebersicht der C-Aus-

Versuchstag	Datum	Gesammt-C absolut	pCt.	Harnstoff absolut	pCt.	C-Gehalt absolut	pCt. des Gesammt-C	Harnsäure absolut	pCt.	C-Gehalt absolut	pCt. des Gesammt-C
3.	17. Dec.	8,2536	1,086	29,1840	3,840	5,8368	70,718	0,0175	0,002	0,0062	0,075
5.	19. „	9,3784	1,234	29,9896	3,946	5,9979	63,954	0,0061	0,001	0,0022	0,023
Mittel . .		8,8160	1,160	29,5868	3,893	5,9174	67,336	0,0118	0,002	0,0042	0,048

Ta-

Theresia Kr. Gesammt-Uebersicht der

Versuchstag	Datum	Gesammt-C absolut	pCt.	Harnstoff absolut	pCt.	C-Gehalt absolut	pCt. des Gesammt-C	Harnsäure absolut	pCt.	C-Gehalt absolut	pCt. des Gesammt-C
2.	8. Febr.	6,5768	0,996	25,7268	3,898	5,1454	78,236	0,1096	0,017	0,0391	0,595
5.	11. „	5,8608	0,814	20,5200	2,850	4,1040	70,024	0,3233	0,045	0,1154	1,969
Mittel . .		6,2188	0,905	23,1234	3,374	4,6247	74,130	0,2164	0,031	0,0772	1,241

belle 61.

scheidung der II. (Schilddrüsen-) Periode.

Kreatinin				Xanthinbasen				Ammoniak				N-Rest	
		N-Gehalt				N-Gehalt				N-Gehalt			
absolut	pCt.	absolut	pCt. d. Gesammt-N	absolut	pCt.	absolut	pCt. d. Gesammt-N	absolut	pCt.	absolut	pCt. d. Gesammt-N	absolut	pCt.
0.4721	0,062	0,1755	1,162	0,0545	0,072	0,0208	0,138	0,8559	0,113	0,7048	4,665	0,5827	3,856
0,3657	0,048	0,1359	0,804	0,0285	0,037	0,0109	0,070	0,7592	0,100	0,7578	4,837	0,7692	5,540
0,4189	0,052	0,1557	0,983	0,0415	0,054	0,0158	0,104	0,8075	0,106	0,7313	4,751	0,6759	4,698

belle 62.

N-Ausscheidung der III. Periode.

0.1315	0,020	0,0489	0,356	0,0462	0,070	0,0176	0,128	0,7722	0,117	0,6359	4,627	0,9936	7,228
0,2400	0,033	0,0892	0,803	0,1199	0,167	0,0454	0,409	0,8532	0,118	0.7026	6,322	0,5922	5,328
0,1857	0,026	0,0690	0,579	0,0830	0,118	0,0315	0,268	0,8127	0,117	0,6692	5,474	0,7929	6,278

belle 63.

C-Ausscheidung der I. Periode.

Kreatinin				Xanthinbasen				C-Rest	
		C-Gehalt				C-Gehalt			
absolut	pCt.	absolut	pCt. des Gesammt-C	absolut	pCt.	absolut	pCt. des Gesammt-C	absolut	pCt.
0,2700	0,043	0,1004	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	0,0787	0,109	0,0311	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0.5905	0,081	0,2197	—	0,0927	0,127	0,0366	—	—	—
0,4302	0,062	0,1600	2,117	0,0857	0,118	0.0338	0,447	1,9957	26,408

belle 64.

scheidung der II. (Schilddrüsen-) Periode.

0.4721	0,062	0,1756	2,128	0,0545	0,072	0,0215	0,260	2,2135	26,819
0,3657	0,048	0,1360	1,451	0,0285	0,037	0,0113	0,119	3,2310	34,453
0,4189	0,052	0,1558	1,767	0,0415	0,054	0,0164	0,186	2,7222	30,636

belle 65.

C-Ausscheidung der III. Periode.

0,1315	0,020	0,0489	0,744	0,0462	0,070	0,0182	0,277	1,3252	20,148
0,2400	0,033	0,0893	1,524	0,1199	0,167	0,0474	0,809	1,5047	25,674
0,1857	0,026	0,0691	1,134	0,0830	0,118	0,0328	0,527	1,4149	22,911

Tabelle 66.
Theresia Kr. N-Einfuhr in g der I. Periode.

Versuchstag	Datum	Milch 1,5 Liter	Braten 100 g	Gries 25 g	Semmel 200 g	Schilddrüsentabletten	Summe
1.	11. Dec.	8,9250	5,2500	0,3378	2,0452	—	16,5580
2.	12. „	8,9250	5,2500	0,3378	2,0452	—	16,5580
3.	13. „	8,6625	5,2500	0,3378	2,0452	—	16,2955
4.	14. „	8,6625	5,2500	0,3378	2,0452	—	16,2955
Summe		35,1750	21,0000	1,3512	8,1808	—	65,7070
Mittel		8,7937	5,2500	0,3378	2,0452	—	16,4267

Tabelle 67.
Theresia Kr. N-Einfuhr in g der II. Periode.

Versuchstag	Datum	Milch 1,5 Liter	Braten 100 g	Gries 25 g	Semmel 200 g	Schilddrüsentabletten	Summe
1.	15. Dec.	8,0850	5,2500	0,3378	2,0452	0,0315	15,7495
2.	16. „	8,0850	5,2500	0,3378	2,0452	0,0420	15,7600
3.	17. „	8,9250	5,9054	0,3378	2,0452	0,0525	17,2659
4.	18. „	8,9250	5,9054	0,3378	2,0452	0,0630	17,2764
5.	19. „	8,9250	5,9054	0,3378	2,0452	0,0735	16,6569
Summe		42,9450	28,2162	1,6890	10.2260	0,2625	82,7087
Mittel		8,5890	5,6432	0,3378	2,0452	0,0525	16,5417

Tabelle 68.
Theresia Kr. N-Einfuhr in g der III. Periode.

Versuchstag	Datum	Milch 1,5 Liter	Braten 100 g	Gries 25 g	Semmel 200 g	Schilddrüsentabletten	Summe
1.	7. Febr.	8,4000	4.8548	0,3378	2,0452	—	15.6378
2.	8. „	8,4000	4,8548	0,3378	2,0452	—	15,6378
3.	9. „	8,4000	4,8548	0,3378	2,0452	—	15,6378
4.	10. „	8,5050	4,8548	0,3378	2,0452	—	15,7428
5.	11. „	8.5050	4,8548	0,3378	2,0452	—	15,7428
Summe		42,2100	24,2740	1,6890	10,2260	—	78,3990
Mittel		8,4420	4,8548	0,3378	2,0452	—	15,6798

Tabelle 69.
Theresia Kr. N-Bilanz der I. Periode.

Versuchstag	Datum	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
1.	11. Dec.	16,5580	12,0834	1,7514	13,8348	+ 2,7232
2.	12. „	16,5580	13,7088	1.7514	15,4602	+ 1,0978
3.	13. „	16,2955	13,6313	1,7514	15,3827	+ 0,9128
4.	14. „	16,2955	13,3816	1,7514	15.1330	+ 1,1625
Summe		65,7070	52,8051	7,0056	59,8107	+ 5,8963
Mittel		16,4267	13,2013	1,7514	14,9527	+ 1,4740

Tabelle 70.
Theresia Kr. N-Bilanz der II. Periode (Schilddrüsenzufuhr).

Versuchstag	Datum	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
1.	15. Dec.	15,7495	16.2708	1,6592	17,9300	— 2,1805
2.	16. „	15.7600	13,2825	1,6592	14,9417	+ 0,8183
3.	17. „	17,2659	15,1088	1,6592	16,7680	+ 0,4979
4.	18. „	17,2764	14,6594	1,6592	16,3186	+ 0,9578
5.	19. „	16,6569	15,6674	1.6592	17,3266	— 0,6697
Summe		82,7087	74,9889	8,2960	83,2849	— 0,5763
Mittel		16,5417	14,9978	1,6592	16,6570	— 0,1153

Tabelle 71.

Theresia Kr. N-Bilanz der III. Periode.

Versuchstag	Datum	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Erbrochenes	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
1.	7. Febr.	15,6378	11,9360	1,4814	—	13,4174	+ 2,2204
2.	8. „	15,6378	13,7445	1,4814	—	15,2259	+ 0,4119
3.	9. „	15,6378	12,7334	1,4814	—	14,2148	+ 1,4230
4.	10. „	15,7428	11,7614	1,4814	0,4915	13,7343	+ 2,0085
5.	11. „	15,7428	11,1132	1,4814	—	12,5946	+ 3,1482
Summe		78,3990	61,2885	7,4070	0,4915	69,1870	+ 9,2120
Mittel		15,6798	12,2577	1,4814	—	13,8374	+ 1,8424

Tabelle 72.

Theresia Kr. P_2O_5-Einfuhr in g der I. Periode.

Versuchstag	Datum	Milch 1,5 Liter	Braten 100 g	Gries 25 g	Semmel 150 g	Schilddrüsentabletten	Summe
1.	11. Dec.	4,0500	0,6691	0,1048	0,7511	—	5,5750
2.	12. „	4,0500	0,6691	0,1048	0,7511	—	5,5750
3.	13. „	3,7500	0,6691	0,1048	0,7511	—	5,2750
4.	14. „	3,7500	0,6691	0,1048	0,7511	—	5,2750
Summe		15,6000	2,6764	0,4192	3,0044	—	21,7000
Mittel		3,9000	0,6691	0,1048	0,7511	—	5,4250

Tabelle 73.

Theresia Kr. P_2O_5-Einfuhr in g der II. Periode.

1.	15. Dec.	3,4500	0,6691	0,1048	0,7511	0,0039	4,9789
2.	16. „	3,4500	0,6691	0,1048	0,7511	0,0052	4,9802
3.	17. „	3,9750	0,6738	0,1048	0,7511	0,0065	5,5112
4.	18. „	3,9750	0,6738	0,1048	0,7511	0,0078	5,5125
5.	19. „	3,9750	0,6738	0,1048	0,7511	0,0091	5,5138
Summe		18,8250	3,3596	0,5240	3,7555	0,0325	26,4966
Mittel		3,7650	0,6719	0,1048	0,7511	0,0065	5,2993

Tabelle 74.

Theresia Kr. P_2O_5-Einfuhr in g der III. Periode.

1.	7. Febr.	3,7500	0,6231	0,1048	0,7511	—	5,2290
2.	8. „	3,7500	0,6231	0,1048	0,7511	—	5,2290
3.	9. „	3,7500	0,6231	0,1048	0,7511	—	5,2290
4.	10. „	3,8689	0,6231	0,1048	0,7511	—	5,3479
5.	11. „	3,8689	0,6231	0,1048	0,7511	—	5,3479
Summe		18,9878	3,1155	0,5240	3,7555	—	26,3828
Mittel		3,7976	0,6231	0,1048	0,7511	--	5,2766

Tabelle 75.

Theresia Kr. P_2O_5-Bilanz der I. Periode.

Versuchstag	Datum	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Erbrochenes	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
1.	11. Dec.	5,5750	2,8854	2,0528	—	4,9382	+ 0,6368
2.	12. „	5,5750	3,0096	2,0528	—	5,0624	+ 0,5126
3.	13. „	5,2750	2,8800	2,0528	—	4,9328	+ 0,3422
4.	14. „	5,2750	2,9470	2,0528	—	4,9998	+ 0,2752
Summe		21,7000	11,7220	8,2112	—	19,9332	+ 1,7668
Mittel		5,4250	2,9305	2.0528	—	4,9833	+ 0,4417

Tabelle 76.

Theresia Kr. P_2O_5-Bilanz der II. (Schilddrüsen-) Periode.

Versuchstag	Datum	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Erbrochenes	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
1.	15. Dec.	4,9789	2,9172	1,9847	—	4,9019	+ 0,0770
2.	16. „	4,9802	2,7000	1,9847	—	4,6847	+ 0,2955
3.	17. „	5,5112	3,4960	1,9847	—	5.4807	+ 0,0305
4.	18. „	5,5125	3,0192	1,9847	—	5,0039	+ 0,5086
5.	19. „	5,5138	3.1960	1.9847	—	5,1807	+ 0,3331
Summe		26,4966	15,3284	9,9235	—	25,2519	+ 1,2447
Mittel		5,2993	3,0657	1,9847	—	5,0504	+ 0,2489

Tabelle 77.

Theresia Kr. P_2O_5-Bilanz der III. Periode.

Versuchstag	Datum	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Erbrochenes	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
1.	7. Febr.	5.2290	2,3424	2,8786	—	5,2210	+ 0,0080
2.	8. „	5,2290	2,2176	2,8786	—	5,0962	+ 0,1328
3.	9. „	5.2290	2.2512	2.8786	—	5,1298	+ 0,0992
4.	10. „	5,3479	2,2692	2,8786	0,1575	5,3053	+ 0,0426
5.	11. „	5,3479	2,0304	2.8786	—	4,9090	+ 0.4389
Summe		26,3828	11,1108	14,3930	0,1575	25,6613	+ 0,7215
Mittel		5,2766	2,2222	2,8786	—	5,1323	+ 0,1443

Tabelle 78.

Theresia Kr. Ausscheidung der alkalischen Erden.

Periode	CaO			MgO			Sand im Koth pro die
	Harn	Koth	zusammen	Harn	Koth	zusammen	
	durchschnittlich pro die			durchschnittlich pro die			
I. Periode. Gewöhnliche Kost.	0,3102	3,3855	3,6957	0,1929	0,2539	0,4468	0,4750
II. Periode. 5 Schilddrüsentabletten täglich.	0,3653	2,5333	2,8986	0,2796	1,1553	1,4349	0,2148
III. Periode. Gewöhnliche Kost.	0,0300	3,7327	3,7627	0,0915	0,1377	0,2292	0,3356

Discussion der Stoffwechselversuche.

A. Der unbeeinflusste Stoffwechsel der Cretinen.

Wie schon früher hervorgehoben, wurde das Alter der Versuchsindividuen mit Vorbedacht verschieden gewählt. Der erste Stoffwechselversuch wurde an einem 64jährigen Cretin durchgeführt. Die Resultate dieses Versuches müssen daher mit den Ergebnissen des normalen Greisenstoffwechsels in Vergleich gebracht werden. Aus naheliegenden Gründen ist auch in allen drei Versuchen ein Vergleich mit Stoffwechselversuchen bei Myxödem- und Basedowkranken geboten.

Harnmenge und specifisches Gewicht.

Die Harnmenge (siehe Tabelle 79) ist bei allen drei Versuchsindividuen gering, trotz der fast durchgängig höheren Flüssigkeitszufuhr, fehlender Diarrhoe und mangelnder Schweisssecretion. Nach Thomas (Neubauer-Vogel, Analyse des Harns. Wiesbaden 1885. 8. Auflage. II. Bd. S. 506) entleert 1 kg Erwachsener in der Stunde durchschnittlich 1 ccm Urin; beim Greise kommt $^1/_6$ hiervon in Abzug. Dieser Annahme, von welcher allerdings schwer zu sagen ist, ob sie ausreichend durch Beobachtung gestützt ist, folgend, sollte die Cretine Theresia Kr. ihrem Körpergewicht (22,5 kg) entsprechend etwa 540 ccm Harn täglich entleeren, während die durchschnittliche Harnmenge 707—785 ccm, somit mehr als normal beträgt. Der Cretine Fritz M. (Körpergewicht 34,5 kg) hat eine durchschnittliche tägliche Harnmenge von 750—790 ccm, gegenüber 830 ccm der Norm, also eine spärliche Harnsecretion. Auffallender wird dieses Verhalten bei dem Greise Florian Gr., welcher gegenüber 1000 ccm der Norm nur durchschnittlich 390—740 ccm Urin entleert. Ich verweise hier nur auf S. Rabow (Beitrag zur Kenntniss der Beschaffenheit des Harns bei Geisteskranken. Archiv f. Psych. und Nervenkrankh. 1876. 7. Bd. 1. Heft. S. 62), welcher bei melancholischen Geisteskranken, sowie bei progressiver Paralyse der Irren im Stadium des zunehmenden Blödsinnes und endlich bei blödsinnigen Kranken stets eine Verminderung der Harnmenge fand. Gleichzeitig ist bei diesen Krankheiten nach Rabow das specifische Gewicht des Urins erhöht.

Die Durchschnittswerthe desselben bewegen sich bei den Cretinen beim ersten Fall zwischen 1019—1025, im zweiten Falle zwischen 1029 bis 1030 und im dritten Falle zwischen 1024—1028, doch wird zuweilen sogar ein specifisches Gewicht von 1031 erreicht.

Bei Myxödemkranken ist die Menge des Urins in ähnlicher Weise wie beim Cretinismus zumeist herabgemindert [M. Behrend, Beitrag zur Lehre vom Myxödem. Inaug. Diss. Berlin 1895. S. 32, Bramwell (cit. nach Buschan), Brissaud-Souques, Un cas de myxoedème congénital. Bull. et Mém. de la Soc. d'hôp. de Paris. 1894. p. 236, W. Manasse, Ueber Myxödem. Berl. klin. Wochenschr. 1888. No. 29 und 47, K. Mendel, l. c. 1042, p. 17, W. B. Miller, Case of myxoedema. Brit. med. Journ. 1885. Febr. 28. p. 429, Ord (cit. nach Buschan),

Tabelle 79.

Uebersicht der Harnmenge und des specifischen Gewichts.

Versuchs-Individuum	Versuchsperiode	Flüssigkeits-zufuhr[1]) in ccm	Harnmenge	Spec. Gewicht
			(durchschnittlich)	
Florian Gr.	Durch 26 Tage gleiche Kost	500	590 (400—890)	1025 (1021—1030)
	I. Periode 8 Tage	1025	655 (450—820)	1024 (1020—1027)
	II. Periode 7 Tage	1025	690 (560—830)	1022 (1020—1026)
	Durch 10 Tage gleiche Kost	1175	740 (370—1180)	1019 (1010—1026)
	III. Periode 7 Tage . . .	955	390 (340—450)	1025 (1023—1028)
	IV. Periode 3 Tage, täglich 5 g Na_3PO_4.	955	420 (360—510)	1025 (1024—1027)
	V. Periode 7 Tage, täglich 5 g Na_3PO_4 und Schilddrüsentabletten.	955	625 (415—980)	1020 (1012—1025)
Fritz M.	Durch 20 Tage gleiche Kost	1500	790 (580—1200)	1029 (1026—1031)
	I. Periode 4 Tage	1500	750 (650—770)	1030 (1027—1031)
	II. Periode 5 Tage, Schilddrüsendarreichung.	1500	930 (710—1410)	1025 (1020—1028)
	45 Tage gleiche Kost, Schilddrüsendarreichung.	1500	945 (470—1220)	1024 (1021—1026)
	III. Periode 5 Tage, ohne Schilddrüsendarreichung.	1500	705 (670—750)	1027 (1019—1030)
	Nachperiode durch 10 Tage. Kost nach Belieben.	nach Wunsch des Individ.	2000 (930—3010)	1012 (1010—1015)
Theresia Kr.	Durch 20 Tage gleiche Kost	1500	785 (600—1000)	1024 (1022—1025)
	I. Periode 4 Tage	1500	707 (630—750)	1028 (1026—1030)
	II. Periode 5 Tage, Schilddrüsendarreichung.	1500	758 (707—780)	1026 (1024—1028)
	45 Tage gleiche Kost, Schilddrüsenzufuhr.	1500	895 (530—1170)	1020 (1015—1025)
	III. Periode, 5 Tage, ohne Schilddrüsenzufuhr.	1500	555 (425—800)	1027 (1022 – 1030)
	Nachperiode durch 10 Tage, Kost nach Belieben.	nach Wunsch des Individ.	1305 (900—2060)	1012 (1010—1017)

Die in Klammern befindlichen Zahlen sind die entsprechenden Minima und Maxima.

Schwass, Zur Myxödemfrage. Berl. klin. Wochenschr. 1889. No. 21, und Zielewicz, Ein Fall von Myxödem mit starker Stomatitis. Berl. klin. Wochenschr. 1887. No. 22], seltener vermehrt (L. Landau, Ueber Myxödem, Berl. klin. Wochenschr. 1887. No. 11 und Mosler, cit. nach Buschan). Das specifische Gewicht des Urins ist bei Myxödem entweder herabgesetzt oder vermehrt (Buschan l. c., S. 69).

1) Bei der Flüssigkeitszufuhr wurde der Wassergehalt der festen Nahrung nicht berücksichtigt.



In allen Fällen war der Harn sauer, dunkelgefärbt (beim Cretin Fritz M. durchschnittlich dunkler als bei der Cretinen Theresia M.), zuweilen leicht getrübt und frei von fremden Bestandtheilen. Eiweiss und Zucker konnten nie nachgewiesen werden, Indican nur in geringer Menge. Auch Allantoin fehlte im Harne der Cretinen.

Dagegen fand Pel (Myxoedema. Geneeskd. Bladen. 1895. Bd. II. No. 1) bei Myxödem in 20 pCt. Spuren von Eiweiss und Mahomed (The pathology and etiology of myxoedema. Lancet. 1881. Bd. II. p. 1078) in 15 von 17 Fällen chronische Nierenkrankheiten.

Calorien- und Stickstoffumsatz.

Der 64 Jahre alte Cretin Florian Gr. erhielt in den beiden ersten Perioden des Stoffwechselversuches in der Nahrung 24,3 Calorien für das Kilogramm Körpergewicht (siehe Tabelle 80). Die Eiweisszufuhr (aus dem quantitativ festgestellten Stickstoff der eingeführten Nahrung berechnet) betrug durchschnittlich 71,3 g, war somit entsprechend, die (nach König geschätzte) Kohlenhydratmenge (210 g) dagegen relativ hoch. Das Versuchsindividuum befand sich während beider Perioden nicht völlig im Stickstoffgleichgewicht. Die tägliche Stickstoffbilanz schwankte in der ersten Periode an den einzelnen Tagen zwischen — 0,1697 und + 2,5452 g. Während der 8 Versuchstage wurden 8,2456 g N, somit 1,0307 g N pro die, im Körper retinirt. Trotzdem somit Eiweissansatz und zwar 6,4419 g pro die und 51,5352 g während der ganzen Periode (entsprechend 30,9, resp. 247,4 g Muskelfleisch) statthatte, fiel das Körpergewicht, nach einem zeitweiligen Anstieg um $^1/_2$ Kilogramm, schliesslich innerhalb eines Zeitraumes von 8 Tagen um etwa $^1/_3$ Kilogramm. Während der zweiten Periode schwankte die Stickstoffbilanz zwischen — 0,5727 und + 2,0508 g Stickstoff. Es wurden durchschnittlich 1,2252 g Stickstoff (8,5764 g während der 7tägigen Periode) weniger ausgeschieden als eingeführt waren. Auch in dieser Periode kam es somit zum Eiweissansatz (7,6575 g pro die, 53,6025 g während der ganzen Periode; entsprechend 36,8, resp. 257,3 g Muskelfleisch). Am Schlusse dieser Periode, welche sich der ersten unmittelbar anschloss, war das Körpergewicht um 0,7 kg, während beider Perioden aber um 0,4 kg gestiegen und entsprach somit annähernd dem nachgewiesenen Muskelfleischansatz. Die für das Kilogramm Körpergewicht zugeführte Calorienmenge war eine sehr geringe und kleiner als in den Versuchen v. Limbeck's (Untersuchungen zur Lehre vom Stoffwechsel im Greisenalter. Zeitschr. für klin. Med. Bd. 26. S. 437—451 und Ueber Marasmus senilis. Wiener med. Presse. 1894. S. 266), sowie von Pfeiffer und mir (Ueber den Stoffwechsel bei Paralysis agitans und im Senium überhaupt, mit Berücksichtigung des Einflusses von Schilddrüsentabletten. Deutsch. Arch. für klin. Med. Bd. 63. S. 368) an gesunden Greisen. Ersterer führte 33—34 Calorien pro Kilogramm und Tag, Pfeiffer und ich sogar nur rund 30 Calorien zu. In allen diesen Versuchen wurde ein leichter Ansatz von 100—400 g erzielt. G. Kövesi (Ueber den Eiweissumsatz im Greisenalter. Centralbl. f. innere Med. 1901. No. 5) fand bei einer 76jährigen und 45 Kilo schweren Greisin bei einer Ca-



Ta-
Uebersicht des

Name der Versuchsperson	Periode	Versuchsdauer in Tagen	Tägliche Calorienzufuhr pro kg Körpergewicht	N-Bilanz in g	Eiweissumsatz in g
				durchschnittlich	
Florian Gr.	I.	8	24,3	+ 1,0307	+ 6,4419
	II.	7	24,3	+ 1,2252	+ 7,6575
	III.	7	15,6	— 0,5888	— 3,6800
	IV.	3	15,6	— 0,2023	— 1,2644
Fritz M.	I.	4	42,9	+ 1,0639	+ 6,6494
Theresia Kr.	I.	4	53,8	+ 1,4740	+ 9,2125

lorienzufuhr von 30 pro Kilo Körpergewicht und 77 g täglich gereichtem Eiweiss noch einen Stickstoffansatz von 1,788 g pro die. Bei 66 g täglicher Eiweisszufuhr und gleichbleibender Calorienmenge wurde wiederum ein Eiweissansatz von 1,65 g erzielt und als bei gleicher Eiweisszufuhr die Calorienmenge noch auf 25 Calorien pro Kilogramm restringirt wurde, blieb die Stickstoffbilanz gleichfalls positiv (1,827 g N pro die). Eine zweite 78jährige Greisin von 61 Kilogramm Körpergewicht hatte dagegen bei einer Zufuhr von 21 Calorien pro Kilo Körpergewicht und 41 g Eiweiss täglich einen Stickstoffverlust von 1,37 g N pro die, setzte aber bei 26 Calorien pro Kilo Körpergewicht und gleichbleibender Eiweissmenge 0,48 g N und bei nur 20 Calorien pro Körperkilo, aber 67 g Eiweisszufuhr, 3,12 g N pro die an.

Aus allen diesen Versuchen resultirt das äusserst geringe Energiebedürfniss und der erheblich verringerte Eiweissumsatz im Greisenalter. Auch in den vorliegenden Perioden des Stoffwechselversuches an cretinen Greisen konnte eine übereinstimmende Wahrnehmung gemacht werden. Die Trägheit des Versuchsindividuums mag wohl für dieses Verhalten ebenfalls massgebend gewesen sein.

Im weiteren Verlaufe des Versuches erbrach der Cretin öfters und weigerte sich die ganze, bisher verabreichte Nahrung zu nehmen. Seinem Wunsche folgend wurde die Nahrungszufuhr restringirt, so dass pro Kilogramm Körpergewicht nur mehr 15,6 Calorien gereicht wurden. Zugleich wurde durch diese Einschränkung ein Stickstoffgleichgewicht erhofft, weil in den früheren Perioden trotz relativ geringer Calorienzufuhr noch ein Ansatz bewirkt wurde. Die Eiweisszufuhr (aus dem zugeführten Stickstoff berechnet) betrug nunmehr nur 42,7 g, doch war die verabfolgte Kohlenhydratmenge (130 g) wieder relativ hoch. Die Stickstoffbilanz schwankte in der 3. Periode zwischen — 3,1496 bis + 0,5407 g. Es bestand wiederum kein Gleichgewicht. In dieser Periode wurden durchschnittlich 0,5888 g Stickstoff mehr ausgeschieden als zugeführt, so dass der Stickstoffverlust der ganzen 7tägigen Periode 4,1218 g betrug. Dieser entsprach einem Eiweissverlust des Körpers von täglich 3,6800 g, resp. 25,7600 g für die Periode, oder 17,7, resp. 123,6 g Muskelfleisch. Das

belle 80.

Stickstoffumsatzes.

Muskelfleisch-umsatz in g	N-Bilanz in g	Eiweissumsatz in g	Muskelfleisch-umsatz in g	Körpergewichts-schwankung in kg
pro die	während des ganzen Versuches			
+ 30,9	+ 8,2456	+ 51,5352	+ 247,4	— 0,3
+ 36,8	+ 8,5764	+ 53,6025	+ 257,3	+ 0,7
— 17,7	— 4,1218	— 25.7600	— 123,6	— 0,9
— 6,1	— 0,6068	— 3,7932	— 18,2	Tendenz zum Sinken
+ 31,9	+ 4,2556	+ 26,5976	+ 127,7	+ 1,3
+ 44,2	+ 5,8963	+ 36,8500	+ 176,9	+ 0,2

Körpergewicht, welches in der Vorperiode von 50,9 auf 52,7 kg gehoben und dann wieder auf 50,0 kg gefallen war, verringerte sich innerhalb dieser Versuchsperiode um 0,9 kg, also um einen höheren Werth als dem Eiweissverlust entsprechen würde. Es wurde sonach entweder Körperfett verbraucht oder Wasser abgegeben. In einer anschliessenden kurzen (3tägigen) Periode, in welcher täglich 5 g Natriumphosphat dargereicht wurden, war die Tendenz des Verlustes an Körpergewicht noch ausgesprochener. Die Stickstoffbilanz schwankte zwischen — 0,8877 bis + 0,3219 g, so dass durchschnittlich täglich 0,2023 g Stickstoff (entsprechend 1,2644 g Eiweiss oder 6,1 g Muskelfleisch) verloren gingen. Insgesammt betrug der Verlust während dieser vierten Periode 0,6068 g Stickstoff (entsprechend 23,7932 g Eiweiss, oder 18,2 g Muskelfleisch). In diesen beiden Perioden wurde der Schwellenwerth des Calorien- und Eiweissbedürfnisses überschritten, so dass die Stickstoffbillanz negativ werden musste. In keiner der Perioden wurde ein Stickstoffgleichgewicht erzielt. Trotzdem ist die Behauptung zulässig, dass dieser cretine Greis in seinem Stoffwechsel gegenüber gesunden Greisen keinen auffallenden Unterschied darbietet.

Bei dem jüngeren (20 Jahre alten) Cretin Fritz M. wurden 42,9 Calorien pro Kilogramm Körpergewicht gereicht. Die Eiweisszufuhr betrug (aus dem eingeführten Stickstoff berechnet) 106,9 g, die Kohlenhydratzufuhr etwa 230 g. Die Stickstoffbilanz war wieder positiv und schwankte zwischen 0,3695 und 1,924 g mit sinkender Tendenz. Durchschnittlich wurden 1,0639 g N (entsprechend 6,6494 g Eiweiss oder 31,9 g Muskelfleisch) im Körper retinirt, insgesammt während der Versuchsdauer (4 Tage) 4,2556 g Stickstoff (entsprechend 26,5976 g Eiweiss, oder 127,7 g Muskelfleisch). Das Körpergewicht nahm dagegen um ein Bedeutendes zu, nämlich um 1,3 kg, während in der 20tägigen Vorperiode bei gleicher Ernährung das Körpergewicht sich nicht verändert hatte.

Bei der dritten Versuchsperson, der 14jährigen Cretinen Therese Kr. betrug bei fast gleicher Nahrungszufuhr, aber geringerem Körpergewicht der Versuchsperson die Kalorienmenge pro Kilogramm Körpergewicht

sogar 53,8, welche sich auf etwa 102,6 g Eiweiss (aus dem zugeführten Stickstoff berechnet) und 196 g Kohlenhydraten vertheilte. Die Stickstoffbilanz war auch in diesem Versuche eine positive und schwankte zwischen 0,9128—2,7232 g N täglich. Durchschnittlich wurden pro die 1,4740 g N (entsprechend 9,2125 g Eiweiss oder 44,2 g Muskelfleisch) angesetzt, somit während der viertägigen Periode 5,8963 g N (entsprechend 36,8500 g Eiweiss oder 176,9 g Muskelfleisch). Das Körpergewicht, welches sich in einer 20tägigen Vorperiode ziemlich gut auf gleicher Höhe gehalten hatte, stieg um 0,2 kg, entsprach somit beiläufig dem Eiweissansatz.

Auch in diesen zwei Versuchen war ich von dem Bestreben geleitet, die Nahrungszufuhr möglichst den individuellen Wünschen anzupassen, reichte dabei jedoch zuviel Calorien pro Körperkilo. Die Stickstoffbilanz musste aus diesem Grunde positiv werden. Keine Abweichung von der Norm.

Bei Myxödem liegt nach Leichtenstern (Ein mittelst Schilddrüseninjection und Fütterung erfolgreich behandelter Fall von Myxoedema operativum. Deutsche med. Wochenschr. 1893. No. 50. S. 1334) der Eiweissumsatz darnieder. F. Vermehren (Stoffwechseluntersuchungen nach Behandlung mit Glandula thyreoidea an Individuen mit und ohne Myxödem. Deutsche med. Wochenschr. 1893. S. 1037 und Studier over Myxoedemet. Diss. Kjobenhavn. 1895) und G. Treupel (Stoffwechselversuche bei einem mit „Jodothyrin“ [Thyrojodin] behandelten Falle von Myxödem und Mittheilung einiger Thierversuche mit Jodothyrin [Thyrojodin]. Münch. med. Wochenschr. 1896. S. 885) stellten ebenfalls eine Retention von Stickstoff im Körper fest. Auch Magnus-Levy (Untersuchungen zur Schilddrüsenfrage. Zeitschr. f. klin. Med. 33. Bd. S. 269) constatirte in seinem Falle von Myxödem bei nicht beeinflusstem Stoffwechsel eine positive Stickstoffbilanz in zwei Perioden. Auf jene Versuche, welche nur die Harnstoffausscheidung im Harne bei Myxödem verringert fanden, ohne den Gesammtstickstoff zu berücksichtigen, komme ich später zu sprechen.

Bei theilweiser Entfernung der Schilddrüse von Hunden fand H. Parsons (The effect of thyreoidectomy upon nitrogenous metabolism. The journal of anat. and physiol. vol. XXXV. p. 476) keinen Einfluss auf den Stoffwechsel, dagegen bei vollständiger Exstirpation dieser Drüse, eine Steigerung des Stickstoffumsatzes. Thyreoidectomirte Kaninchen zeigen nach Ernst Maier (Weitere Beiträge zur Kenntniss des Stoffwechsels thyreoidectomirter Kaninchen. Inaug. Diss. 1897. Würzburg) deutliche Herabsetzung des respiratorischen Stoffwechsels bei nicht alterirtem Eiweissumsatz. A. Irsai, Bernh. Vas und Géza Gara (Ueber den Einfluss der Schilddrüsenfütterung auf den Stoffwechsel Kropfkranker. Deutsche med. Wochenschr. 1896. No. 28. S. 439) fanden bei Kropf in 3 Fällen unter mässiger Calorienzufuhr (2000—2200) eine positive Stickstoffbilanz. Während einer 3tägigen Periode bei einem 19jährigen Individuum war die durchschnittliche Stickstoffbilanz pro die + 1,58, bei einem 24jährigen Kranken + 0,91 und bei einem 27jährigen Patienten (allerdings nur an einem Tage bestimmt) + 1,90 g N.

Bei Morbus Basedowii fand dagegen F. Müller (Beiträge zur Kenntniss der Basedow'schen Krankheit. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 51. Bd. S. 335) einen Verlust von Eiweiss und Körpergewicht trotz genügender Nahrungszufuhr und grossem Appetit, welcher sich bis zum Heisshunger steigerte. Die 25 jährige Patientin erhielt 58,2 Calorien pro Körperkilo und zeigte normale Ausnützung der Nahrung. Stickstoffgleichgewicht wurde nicht erzielt. Innerhalb 5 Tagen wurden 4,681 g N = 29,26 g Eiweiss, resp. 137,6 g Muskelfleisch mehr ausgeschieden und das Körpergewicht sank von 29,0 auf 28,5 kg, hob sich jedoch wieder nach Beendigung des Versuches auf 29,0 kg.

Auch Lustig (Untersuchungen über den Stoffwechsel bei der Basedow'schen Krankheit. Inaug.-Diss. Würzburg 1890) beobachtete ein gleiches Resultat, doch bestimmte er nicht den Gesammt-Stickstoff, sondern nur die Harnstoffausscheidung durch den Harn und verglich dieselbe mit einer gesunden Vergleichsperson bei gleicher Nahrung. Lépine (cit. nach Möbius, Die Basedow'sche Krankheit. Nothnagel's Specielle Pathol. u. Ther. 22. Bd. S. 50) und Gauthier (De la cachexie thyreoïdienne dans la maladie de Basedow. Lyon méd. 1888. Bd. 22. p. 119) verweisen auf ähnliche Resultate. Gilles de la Tourette und H. Cathelineau (Progrès méd. XVII. 49. 1889) erhoben dagegen bei Morbus Basedowii ein normales Verhalten der stickstoffhaltigen Bestandtheile des Harnes. Bei einem Fall von Morbus Basedowii fand ich (Ueber den Einfluss der Schilddrüsenbehandlung auf den Stoffwechsel des Menschen insbesondere bei Morbus Basedowii. Centralbl. f. innere Med. 1895. No. 43 und 44) bei einer mit Rücksicht auf das Körpergewicht und den Körperbau keineswegs besonders hochgegriffenen Calorienzufuhr von kaum 47 pro Tag und Kilogramm eine Retention von etwa 30 g N (beiläufig 180 g Eiweiss oder 840 g Muskelfleisch entsprechend) innerhalb 4 Versuchstagen. Bei diesem Versuche fiel ein periodisches Schwanken, ein fast gesetzmässig sich wiederholendes Wachsen und Sinken der Stickstoffausfuhr auf. Aehnliche Schwankungen vermisste ich bei einer kachektischen (krebskranken) Patientin, bei welcher, trotz genügender Ernährung und dementsprechender positiver Stickstoffbilanz, die Stickstoffausfuhr sich fast ununterbrochen steigerte.

Schliesslich erwähne ich noch, im Hinblick auf die bei Cretinismus zuweilen vorkommende mangelhafte Gehirnentwicklung, die Stoffwechselversuche von Modica und Audenino (Ueber die Wirkung der Lobi praefrontales auf den Stoffwechsel. Archiv. di psichiatria. Fasc. 3. 1901). Diese fanden nach Entfernung der vorderen Stirnwindungen des Gehirns eine verminderte Stickstoffausscheidung im Urin.

Beim Morbus Basedowii tritt sonach ein auffallendes Schwanken im Eiweissstoffwechsel zu Tage. Beim Cretinismus, beim Myxödem und bei Kropfkranken beobachtet man ein Darniederliegen des Eiweissumsatzes, welches sich bei den durchgeführten Stoffwechselversuchen zumeist in einer Stickstoffretention ausprägt. Nur bei vollständiger Exstirpation der Schilddrüse (Thierexperiment) konnte eine Steigerung des Stickstoffumsatzes constatirt werden. Soweit der Eiweissstoffwechsel in Betracht kommt, ist daher ein Gegensatz zwischen Cretinismus und Myxödem nicht zu finden.

Die stickstoffhaltigen Bestandtheile des Harnes.

Harnstoff.

Die geringe Stickstoffmenge, welche der greise Cretin Florian Gr. innerhalb 24 Stunden ausschied, entsprach 1,822 pCt. des Harnes. Der Harn war gering an Menge und hochgestellt. Bei den zwei jüngeren Cretinen lag die absolute Stickstoffausscheidung innerhalb normaler Grenzen, doch war auch hier dem specifischen Gewicht des Harnes entsprechend der Gesammtstickstoff wesentlich erhöht, wenn man die für den gesunden, erwachsenen Menschen von Huppert (l. c. S. 289) aufgestellten Normalzahlen (0,67—1,07 pCt. N) zum Vergleiche heranzieht. Der grösste Theil des Gesammtstickstoffs fiel naturgemäss dem Harnstoff zu. Der absolute Werth der Harnstoffexcretion war beim Greise gering, dagegen bei den jüngeren Individuen der Norm (nach Huppert 21,5—34 g) nahezu entsprechend. Auf das Kilogramm Körpergewicht entfallen bei Florian Gr. 0,2247 g, bei Friedr. M. 0,915 und bei Theresia Kr. sogar 1,1767 g Harnstoff. Es schied somit der greise Cretin auch im Verhältniss seines Körpergewichtes nur wenig, die beiden jüngeren Individuen dagegen grosse Mengen von Harnstoff aus. Die geringe Harnstoffausscheidung bei der greisen Versuchsperson scheint dem Alter zu entsprechen, da nach E. Pfeiffer (Berl. klin. Wochenschr. 29. Jahrg. 1892. S. 413) die Harnstoffsecretion mit zunehmendem Alter abnimmt. In allen drei Fällen war der Procentgehalt des Harnes an Harnstoff (3,21—3,678 pCt.) gegenüber dem Normalen (1,4—2,3 pCt.) erhöht. Nach E. Pflüger und Bohland (Pflüger's Arch. Bd. 38. 1886. S. 575) entfallen beim Gesunden von dem Stickstoff des Harnes 84,0—90,3, im

Ta-
Uebersicht der N-haltigen

Name der Versuchs-Person	Periode	Gesammt-N		Harnstoff				Harnsäure			
						N-Gehalt				N-Gehalt	
		absolut	pCt.	absolut	pCt.	absolut	pCt. d. Gesammt-N	absolut	pCt.	absolut	pCt. d. Gesammt-N
Florian Gr.	III. Periode. Gewöhnliche Kost, 15,6 Cal. pro kg.	7,3607	1,822	11,2350	3,210	5,2467	81,581	0,2907	0,065	0,0969	1,361
Friedr. M.	I. Periode. Gewöhnliche Kost, 42,9 Cal. pro kg.	14,1515	2,007	28,4585	3,878	13,2853	91,946	0,3524	0,049	0,1174	0,822
Theresia Kr.	I. Periode. Gewöhnliche Kost, 53,8 Cal. pro kg.	13,2013	1,871	26,4771	3,653	12,3543	91,186	0,2030	0,028	0,0676	0,494

Mittel 86,6 pCt. und nach E. Bödtker (Beitrag zur Kenntniss des Eiweissabbaues. Bergen 1896) 86,1—92,9, im Mittel 90,16 pCt. auf den Harnstoff. Der procentuelle Antheil des Harnstoff-Stickstoffes am Gesammt-Stickstoff war somit bei der ersten Versuchsperson etwas gering, bei den zwei anderen Versuchspersonen annähernd normal.

Die Berichte über die Ausscheidung des Harnstoffes beim Myxödem sind nicht übereinstimmend. A. Fournier (Un cas de myxoedème et quelques réflexions sur la pathogénie de cette affections. Gaz. hebd. 1882. Bd. XIX. p. 55) fand nach Analyse von Corre (im Mittel von 5 Bestimmungen) nur 11,175 g Harnstoff = 1,49 pCt., W. Ponndorf (Ueber das Myxödem. Diss. Jena 1889) 6,51—9,73 g, Hadden (Du myxoedème. Progrès méd. 1880. No. 31. p. 603) die Harnstoffmenge auf die Hälfte herabgemindert (4,28—12,7 g), desgleichen J. Harley (The pathology of myxoedema, illustrated in a typical case. Med. chir. Trans. London 1884. Bd. LVII. p. 109), A. Davies (cit. nach Leichtenstern, Deutsche med. Wochenschr. 1893. No. 50), Horsley (cit. nach Ewald), Haushalter und Guerin (Stoffwechselstörungen beim Myxödem, nach dem Urinbefund geschätzt. Rev. mens. des malad. de l'enfance. Mai 1902) und Mendel (Ein Fall von Myxödem. Deutsche med. Wochenschr. 1893. No. 2). Auch im Falle Mosler's (Ueber Myxödem. Virchow's Archiv. 114. Bd. S. 442) wurden nur 11,64 g Harnstoff = 0,756 pCt. ausgeschieden. Dagegen bestimmte Erb (Ueber Myxödem. Berl. klin. Wochenschr. 1887. No. 3) im Harne Myxödematöser 33,75—50,6 g Harnstoff und G. Treupel (l. c.) im Durchschnitte 30,66 g (2,0—2,85 pCt.), somit eine sehr reichliche Harnstoffausscheidung. Die eben erwähnten Resultate sind jedoch nicht ohne weiteres

belle 81.

Bestandtheile des Harns.

Kreatinin				Xanthinbasen				Ammoniak				N-Rest	
		N-Gehalt				N-Gehalt				N-Gehalt			
absolut	pCt.	absolut	pCt. d. Gesammt-N	absolut	pCt.	absolut	pCt. d. Gesammt-N	absolut	pCt.	absolut	pCt. d. Gesammt-N	absolut	pCt.
0,3013	0,080	0,1120	1,520	0,0293	0,007	0,0112	0,152	0,3834	0,087	0,3157	4,271	1,5782	11,115
0,4022	0,054	0,1495	0,554	0,0493	0,007	0,0188	0,129	1,0484	0,142	0,8634	5,942	0,0157	0,607
0,4302	0,062	0,1599	1,235	0,0857	0,118	0,0327	0,242	0,8615	0,117	0,7087	5,255	0,2220	1,588

mit einander vergleichbar, da die hierfür angewandten analytischen Methoden nicht gleich, zum Theile sogar mangelhaft waren. Der grössere Theil der Autoren fand bei Myxödem eine herabgeminderte Harnstoffexcretion, welches Resultat mit der bereits früher mitgetheilten geringen Gesammt-Stickstoffausscheidung bei Myxödemkranken übereinstimmt.

Bei Morbus Basedowii wurde durch G. Lustig (l. c.) bei zwei Kranken im Mittel 33,9—25,2 g Harnstoff pro die constatirt, während eine gesunde Vergleichsperson bei gleicher Nahrung nur 21,3 g Harnstoff ausschied, so dass eine Vermehrung der Harnstoffausscheidung bei Morbus Basedowii angenommen werden könnte. Der cretine Greis zeigt somit, ähnlich wie Myxödemkranke eine im Vergleich zur Norm geringe Harnstoffausscheidung, während die jüngeren Individuen normale Verhältnisse aufweisen. Die bei Basedowkranken erhobenen Werthe gestatten wegen ihrer geringen Zahl keinen Vergleich. Erwähnung verdient dagegen die Beobachtung S. Rabow's (l. c.), dass der Urin melancholischer Geisteskranker, progressiver Paralytiker im Stadium zunehmenden Blödsinns und Blödsinniger trotz genügender Nahrungsaufnahme einen niedrigen Harnstoffgehalt hat.

Ammoniak.

Der normale Harn enthält nach Coranda (Arch. f. experim. Pathol. und Pharmak. 12. Bd. 1880. S. 76) 0,3998—0,875 g, nach Neubauer (Journ. f. prakt. Chemie. 64. Bd. 1855. S. 281) 0,3125—1,2096, im Mittel 0,7243 g Ammoniak. Ich untersuchte den Ammoniakgehalt des Harns in meinen Versuchen sofort nach Abschluss des Tagesquantums, so dass eine merkliche ammoniakalische Gährung vermieden wurde. Die hierbei erhaltenen Werthe bewegen sich innerhalb normaler Grenzen. Sowohl die absolute, als auch die Procentmenge ist beim Greise im Vergleiche zu den jüngeren Individuen niedrig. Vom Gesammtstickstoff entfallen auf den Ammoniakstickstoff nach W. Weintraud (Archiv für experim. Pathol. Bd. 31. 1893. S. 30) 3,5—5,0, im Mittel 4,1 pCt., nach Th. Rumpf (Virchow's Arch. Bd. 143. 1896. S. 1) 3,2—7,7, im Mittel 4,64 pCt. und nach Bödtker (l. c.) 2,56—4,98, im Mittel 4,2 pCt. In meinen Versuchen erhob ich für dieses Verhältniss gleichfalls normale Werthe (4,271—5,942 pCt.). Das Verhältniss Ammoniak zu Harnstoff, welches nach Bödtker in der Norm 1 : 40 beträgt, berechnet sich in meinen Versuchen zu 29,3, resp. 27,1 und 30,7, ist also durchgehends niedrig.

Magnus-Levy (l. c.) fand bei seinem Fall von Myxödem 0,436 bis 0,442 g Stickstoff in Form von Ammoniak, somit ebenfalls normale Ausscheidungsverhältnisse.

Harnsäure.

Die Harnsäureausscheidung war bei allen drei Versuchsindividuen eine geringe und zwar sowohl in absoluter Menge als im Procentverhältniss. Der auf den Gesammtstickstoff entfallende Antheil des durch die Harnsäure ausgeschiedenen Stickstoffs ist gleichfalls niedrig. Beim greisen Cretin ist der Stickstoffgehalt der ausgeführten Harnsäure im

Vergleiche zum Gesammtstickstoff grösser als bei den jüngeren Individuen, obzwar die absolute Harnsäureausscheidung annähernd gleich ist. In ähnlicher Weise ist auch das Verhältniss der Harnsäure zum Harnstoff geändert. Berechne ich die auf 100 Theile Harnstoff entfallende Harnsäuremenge, so finde ich: bei Florian Gr. 2,59, bei Friedr. M. 1,24 und bei Theresia Kr. 0,77, während nach Camerer (Zeitschr. f. Biolog. Bd. 28. 1890. S. 80) dieses Verhältniss im Durchschnitt 2,41 beträgt. Bei den Cretinen, insbesondere aber bei den jugendlichen, erhebe ich somit eine verminderte Harnsäureausscheidung. Die von E. Pfeiffer (l. c.) beobachtete Verminderung der Harnsäureexcretion mit zunehmendem Alter, konnte ich in meinem Versuche nicht constatiren.

Auch bei Myxödem scheint die Harnsäureausscheidung durch den Urin vermindert zu sein. Mosler (l. c.) fand 0,1 g = 0,0065 pCt. und A. Magnus-Levy (l. c.) in dem ersten Stoffwechselversuch 0,204 g (= 0,024 pCt., entsprechend 0,068 g = 0,73 pCt. Harnsäurestickstoff) und im zweiten Versuche 0,258 g (= 0,028 pCt., entsprechend 0,086 g = 1,13 pCt. Harnsäurestickstoff). Auch Haushalter und Guerin (l. c.) beobachteten eine beträchtliche Verminderung der Harnsäureabsonderung. Nur R. Abrahams (Myxoedema treated with thyroid extract; report and presentation of a case. New York Record. 1895. April 6) und Kowálewski (Myxoedème ou cachexie pachydermique. Arch. de neurol. 1890. Bd. 18. No. 54) wollen eine beträchtliche Zunahme der Urate bei Myxödem gefunden haben.

R. David (Ueber den Einfluss der Schilddrüsenpräparate auf die Stickstoffausscheidung im Harne. Zeitschr. f. Heilkde. 17. Bd. 1896. S. 439) bestimmte in einem Falle von Morbus Basedowii normale (0,4530—0,5140 g) und in einem zweiten niedrige (0,1308—0,2879 g) Harnsäurewerthe.

Xanthinbasen.

Nach Camerer (Zeitschr. f. Biolog. 28. Bd. 1891. S. 72) finden sich in der Tagesmenge Harn 0,044—0,111 g und nach R. Flatow und A. Reitzenstein (Deutsche med. Wochenschr. 1897. S. 23) 0,0156 bis 0,0451, im Mittel 0,0292 g Xanthinbasen (als Xanthin gerechnet).

Werthe anderer Autoren sind nach Huppert (Analyse des Harns S. 332) wegen fehlerhafter Bestimmungsmethoden zum Vergleiche nicht heranzuziehen. Die männlichen Cretine meiner Versuche schieden nach diesen Mittelzahlen normale Mengen von Alloxurbasen aus. Der Procentgehalt des Harns an diesen Substanzen war in beiden Fällen der gleiche, doch war die absolute Menge bei dem Greise wesentlich geringer. In der 4. Versuchsperiode schied der Greis sogar nur 0,0176 g Xanthinbasen (= 0,005 pCt., entsprechend 0,0067 g N = 0,106 pCt. des Gesammtstickstoffs) aus. Das cretine Mädchen secernirte dagegen eine erheblich grössere Menge. Nach Salkowski (Centralbl. f. die medic. Wissensch. S. 514) beträgt die Menge der Xanthinbasen etwa 8—10 pCt. der Harnsäuremenge. Diesem Verhältniss entsprechen auch annähernd die Werthe bei den zwei ersten Versuchsindividuen (10,78, resp. 13,99). Das Mädchen weist dagegen eine auffallende hohe Verhältnisszahl (42,22)

auf. Setzt man den Harnsäurestickstoff = 100, so beträgt nach Camerer der Xanthinbasenstickstoff 7,6—35,8, die entsprechenden Zahlen in meinen Versuchen dagegen 11,56, 16,01 und 48,37. Bezüglich der Xanthinbasenausscheidung bei Cretinen fällt in meinen Versuchen somit nur der sehr hohe Werth bei dem jungen Mädchen auf.

Bei den hier in Vergleich kommenden Krankheiten ist die Alloxurbasenausscheidung meines Wissens nur von Magnus-Levy (l. c.) bei einem Falle von Myxödem untersucht worden. Er fand an Alloxurbasen-Stickstoff 0,052—0,059 g, soweit wesentlich höhere Werthe als in meinen Versuchen. Doch liefert die von ihm verwandte Bestimmungsmethode (Krüger-Wolff) bereits an und für sich höhere (nach Huppert fehlerhafte) Werthe.

Kreatinin.

Bei einem gesunden Manne und guter gemischter Kost beträgt die Kreatininausscheidung nach Huppert (l. c. S. 387) 0,6—1,3 g, nach E. Ackermann (Studium der täglichen Schwankungen des Kreatinin bei gemischter Kost und regelmässiger Handarbeit. Compt. rend. soc. biolog. Bd. 46. p. 659) 0,520—2,321 g, nach G. Stillingfleet Johnson (Proceedings of the London. Roy. soc. Bd. 42. 1887. p. 865, ibid. Bd. 43. p. 493, Chem. News. Bd. 55. 1887. p. 304) 1,7—2,1 g und nach K. B. Hofmann (Ueber Kreatinin im normalen und pathologischen Harne. Virchow's Arch. Bd. XLVIII. S. 358).

Nach Untersuchungen von P. Grocco (La creatinina in urinae normali e pathologiche. Ann. di chim. e di farm. Ref. Maly's Jahresber. 1887. Bd. XVI. p. 199) schwankt die Kreatininausscheidung bei gesunden Individuen zwischen 67—76 Jahren zwischen 0,408—0,502 g pro die, sinkt aber rasch bei marastischen Zuständen aller Art. Die geringen Kreatininmengen, welche J. Leva (Klinische Beiträge zur Paralysis agitans, mit besonderer Berücksichtigung des Verhaltens des Harns. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde. II. Bd. 1891. S. 75), sowie Th. Pfeiffer und ich (l. c. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. LXIII. S. 402) bei Kranken mit Paralysis agitans fanden, wurden auf das Alter und den Marasmus der Patienten bezogen.

Bei meinen Cretinen war die ausgeschiedene Kreatininmenge ausnahmslos sehr niedrig und erreichte das physiologische Minimum nicht. Am geringsten war auch hier die Kreatininexcretion beim Greise (0,2080 bis 0,3627 g), doch erhielt er nur 60 g Fleisch täglich, während die jüngeren Individuen bei einem täglichen Fleischconsum von 100 g Kalbsbraten 0,2700—0,5905 g Kreatinin ausschieden. Gleich den anderen stickstoffhaltigen Bestandtheilen des Harnes ist auch das Kreatinin im Urin Cretiner vermindert.

Der Kohlenstoffumsatz.

Meine Versuche, den respiratorischen Gaswechsel bei Cretinen (mittels der Zuntz'schen Methode) zu untersuchen, missglückten, da die Versuchsindividuen nach kürzester Zeit unruhig und widerspenstig wurden.

Dagegen wurde ein solcher von Magnus-Levy (l. c.) durchgeführt. Es handelte sich um einen Fall von „reinem spontanen Cretinismus (keine Schilddrüse!)“, 29 Jahre alt, von 98 cm Körperlänge, welcher körperlich und geistig auf allertiefster Stufe stand. Magnus-Levy berichtet über seinen Versuch: „Sein Gaswechsel steht mit 77,5 ccm O_2, 54,5 ccm CO_2 pro Minute, 3,67 und 2,58 pro kg-Minute weit unter dem eines $2^1/_2$jährigen Kindes von 10 kg (über 100 ccm O_2); dabei sind die von mir erhobenen Werthe zweifellos noch zu hoch, da es in den spärlichen Versuchen nicht gelang, ideale Bedingungen, d. h. volle körperliche Ruhe bei den Patienten zu erzielen. Ob beim spontanen Myxödem, bei den Thyreopriven der Umsatz gesunken ist, resp. dauernd nach medicamentöser Heilung steigt, habe ich leider keine Gelegenheit gehabt, zu untersuchen. Eine stärkere Herabsetzung wird man wohl erst in ausgesprochenen Degenerationsfällen finden. Neueste vorzüglich gelingende Versuche an einem zweiten Cretin führen zu dem gleichen Resultate und zeigen die Herabsetzung des Umsatzes bei myxödematösen Zuständen auf das Allerdeutlichste, ebenso solche an einem Patienten mit thyreopriver Kachexie.“

Der aus dem Gaswechsel zu erschliessende Stoffumsatz des Myxödematösen wird gleichfalls als unternormal bezeichnet, da die absoluten Werthe seines Gaswechsels: 122,4 ccm O_2, 104,9 ccm CO_2 niedriger als alle Werthe gesunder Erwachsener waren. Das Protoplasma der Myxödematösen zeigt nach Magnus-Levy „eine relativ geringe Lebensenergie“. Bei Basedow-Kranken fand dagegen sowohl Magnus-Levy, als auch R. Stüve (Untersuchungen über den respiratorischen Gaswechsel bei Schilddrüsenfütterung. Arbeiten aus dem städtischen Krankenhause zu Frankfurt a. M. Festschrift 1896. S. 44), selbst in der Ruhe, eine bedeutende Steigerung im Gaswechsel im Vergleich zu Normalpersonen von ähnlicher Grösse und Gewicht, während Patientinnen, welche nur kropfkrank waren, normale Athemwerthe aufwiesen.

Aus dem früher erwähnten Grunde beschränkte ich mich nur auf die Untersuchung des Kohlenstoffgehaltes im Harn. Derselbe war, der Stickstoffexcretion entsprechend, bei allen drei Versuchsindividuen sehr gering, insbesondere aber bei dem cretinen Greise. Die Vertheilung des Kohlenstoffs auf seine Componenten ist aus Tab. 82 ersichtlich.

Von Interesse ist das Verhältniss des Kohlenstoffs zum Stickstoff. Nach Untersuchungen von M. v. Pettenkofer und C. Voit (Untersuchungen über den Stoffverbrauch des normalen Menschen. Zeitschrift für Biologie. Bd. 2. 1866. S. 459), von mir (Eine Methode zur Bestimmung des Kohlenstoffes organischer Substanzen auf nassem Wege und deren Anwendung auf den Harn. Centralbl. f. innere Med. 1897. S. 16), Pregl (Ueber die Ursachen der hohen Werthe des $\frac{C}{N}$-Quotienten des normalen menschlichen Harnes. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 75. 1899. S. 87) und Ch. Bouchard (Carbone urinaire et coefficients urinaires. Journ. de physiol. et de pathol. génér. 1899. p. 72) ist dieser Quotient wesentlich höher als derjenige des Harnstoffs und bewegt sich zwischen 0,73—0,95.

Ta-
Uebersicht der C-haltigen

Name der Versuchsperson	Periode	Gesammt C		Harnstoff				Harnsäure			
						C-Gehalt				C-Gehalt	
		absolut	pCt.	absolut	pCt.	absolut	pCt. d. Gesammt-C	absolut	pCt.	absolut	pCt. d. Gesammt-C
Florian Gr.	III. Periode. Gewöhnliche Kost, 15,6 Cal. pro kg.	4,7880	1,330	11,2350	3,210	2,2470	46,930	0,2907	0,065	0,1038	2,168
Friedr. M.	I. Periode. Gewöhnliche Kost, 42,9 Cal. pro kg.	9,4290	1,399	28,4585	3,878	5,6917	60,363	0,3524	0,049	0,1258	1,334
Theresia Kr.	I. Periode. Gewöhnliche Kost, 53,8 Cal. pro kg.	7,5573	1,099	26,4771	3,653	5,2954	70,070	0,2030	0,028	0,0724	0,958

Der greise Cretin weist einen relativ hohen Quotienten (0,75) auf, das Mädchen Theresia Kr. dagegen einen wesentlich niedrigeren (0,585).

Der Stickstoffrest, welcher vom ausgeschiedenen Gesammtstickstoff nach Abzug der Antheile, welche den von mir bestimmten Stickstoffcomponenten entsprechen, übrig bleibt, ist nur beim Cretin Florian Gr. höher (1,5782 g = 11,115 pCt.), bei den zwei anderen Versuchsindividuen dagegen klein (0,0157 g = 0,607 pCt., resp. 0,2220 g = 1,588 pCt.). In gleicher Weise ist auch der Kohlenstoffrest beim älteren Cretin namhafter (48,319 pCt.) als bei den jüngeren Cretinen (36,520 pCt., resp. 26,408 pCt.). Der Kohlenstoffrest bei Florian Gr. ist somit fast ebenso gross als der Kohlenstoffantheil des ausgeführten Harnstoffs (46,930 pCt.).

Der Phosphorsäurestoffwechsel.

Die Bilanz der Phosphorsäure war bei allen drei Versuchsindividuen eine positive (Tab. 83). Die Phosphorsäurezufuhr schwankte beim Greise zwischen 1,8—3,1 g pro die, so dass auf das Kilo Körpergewicht 0,037—0,064 g entfielen. Diese Zufuhr war nach meinen früheren Erfahrungen (Deutsches Arch. f. klin. Med. 63. Bd. S. 398) keineswegs hoch, denn sowohl bei Gesunden, als auch bei an Paralysis agitans leidenden Greisen erhielt ich bei einer täglichen Zufuhr von 2—4 g Phosphorsäure stets beträchtliche negative Bilanzen. Ich musste deshalb aus diesen Resultaten schliessen, dass die Phosphorsäurezufuhr in meinen Versuchen eine ungenügende war. Während die Stickstoffbilanz bei Florian Gr. in den zwei ersten Perioden eine positive war und in den

belle 82.

Bestandtheile des Harns.

Kreatinin				Xanthinbasen				C-Rest		$\frac{C}{N}$
		C-Gehalt				C-Gehalt				
absolut	pCt.	absolut	pCt. d. Gesammt-C	absolut	pCt.	absolut	pCt. d. Gesammt-C	absolut	pCt.	
0,3013	0,080	0,1121	2,341	0,0293	0,007	0,0116	0,242	2,3135	48,319	0,75
0,4022	0,054	0,1496	1,587	0,0493	0,007	0,0185	0,196	3,4434	36,520	0,655
0,4302	0,062	0,1600	2,117	0,0857	0,118	0,0338	0,447	1,9957	26,408	0,585

beiden folgenden negativ (— 0,5888, resp. — 0,2023 g) wurde, blieb die Phosphorsäurebilanz in allen Perioden, trotz der geringen Zufuhr, positiv. Allerdings war die Phosphorsäureretention in den zwei letzten Perioden sehr gering. Bedürfen greise Menschen grösserer Phosphorsäurezufuhr zur Deckung ihrer Ausgabe als Personen mittleren Alters, so verhält sich der cretine Greis anders. Sein Bedürfniss an Phosphorsäure scheint noch geringer zu sein als dasjenige an Stickstoff. Es scheint somit nicht nur der Eiweiss-, sondern auch der Salzstoffwechsel ein sehr träger zu sein.

Die Phosphorsäureausscheidung durch den Harn ist beim greisen Cretin eine niedrige und entspricht den Werthen, welche Pfeiffer und ich (l. c.) bei gesunden senilen Individuen (1,2095—1,3567 g) erhoben. H. Vierordt (Daten und Tabellen S. 234) rechnet für 1 kg eines gesunden Erwachsenen 0,06 g P_2O_5 im Urin. Dies würde etwa 3 g für meine Versuchsperson betragen, also eine mehr als doppelt so grosse Menge, als ich thatsächlich gefunden habe. Eine gleiche Verminderung der Phosphorsäureausscheidung im Greisenalter beweisen auch die Versuche von Beaunis (Rev. med. de l'est. 15 déc. 1882), Roche (Etude du mouvement de désassimilation chez le vieillard. Thèse de Paris. 1876) und A. Mairet (Récherches sur l'élimination de l'acide phosphorique chez l'homme sain, l'aliéné, l'épileptique et l'hystérique. Paris 1884).

Von der Gesammtphosphorsäure verlässt in den vorliegenden Versuchen eine wechselnde Menge P_2O_5 den Körper durch den Harn und zwar in den drei ersten Perioden 61—91 pCt., während der Rest durch den Darm ausgeschieden wird. Trotz gleicher Nahrung und gleichen äusseren Verhältnissen sinkt die durch den Harn secernirte Phosphor-

Ta-
Uebersicht des Phosphor-

Name der Versuchsperson	Periode	P_2O_5-Zufuhr	P_2O_5 im Harn	P_2O_5 im Koth
		während der ganzen Versuchs-		
Florian Gr.	I. Periode 8 Versuchstage	19,7456	12,7312	1,2672
	II. Periode 7 Versuchstage	17,3856	10,7070	3,2123
	III. Periode 7 Versuchstage	12,9367	7,7648	4,9742
	IV. Periode 3 Versuchstage täglich 5 g Na_3PO_4	9,3920	5,3012	3,6819
Friedr. M.	I. Periode 4 Versuchstage	22,7016	12,4094	7,9316
Theresia Kr.	I. Periode 4 Versuchstage	21,7000	11,7220	8,2112

säure von 90,95 pCt. der ersten Periode auf 76,78 pCt. der zweiten Periode. Bei ähnlicher, aber eingeschränkter Nahrung der dritten Periode erscheinen von der Gesammtphosphorsäure nur mehr 60,95 pCt. im Harne und 39,05 pCt. im Kothe.

Ueber die Menge der durch die Fäces ausgeschiedenen Phosphorsäuremenge sind unsere Kenntnisse noch nicht abgeschlossen. Bei gemischter Nahrung fand Hagentorn (cit. nach Stadelmann, Einfluss der Alkalien auf den menschlichen Stoffwechsel. 1890. S. 101) etwa 20 pCt. der Nahrungsphosphorsäure im Kothe wieder, doch hängt der Phosphorsäuregehalt desselben hauptsächlich von der Nahrung und dem gegenseitigen Verhältniss der in derselben enthaltenen Quantitäten der organisch gebundenen Phosphorsäure und den Phosphaten ab.

Bei meinen mehrfach erwähnten Stoffwechselversuchen an Gesunden und an Paralysis agitans leidenden Greisen fand ich jedoch, im Gegensatz zu den vorliegenden Versuchen den grössten Theil der Gesammtphosphorsäure im Kothe wieder (53,91—75,7 pCt.). Der Phosphorsäuregehalt im Trockenrückstand des Kothes schwankte in den ersterwähnten Versuchen zwischen 12,78—19,23 pCt. und bei dem cretinen Greise zwischen 2,42—9,86 pCt.

Das Verhältniss $N : P_2O_5$ im Harne der drei ersten Perioden bei Florian Gr. (siehe Tab. 84) war nahezu constant, 6,11—6,64, schwankte aber im Kothe zwischen 0,51—2,59. In der Gesammtausscheidung (Harn + Koth) berechnete ich für dieses Verhältniss Werthe von 4,08 bis 5,80. Diese Relation wurde von J. Munk (Untersuchungen an zwei hungernden Menschen. Virchow's Arch. Bd. 131. Supplementheft und Berl. klin. Wochenschr. 1887. No. 24) bei hungernden Menschen mit 4,4, von Tuczek (Stoffwechsel bei abstinirenden Geisteskranken. Arch. f. Psychiatr. Bd. XV. 1884. S. 784) bei hungernden Geisteskranken mit 4,3—6,0 und von Fr. Müller (Stoffwechseluntersuchungen bei Krebs-

belle 83.
säurestoffwechsels.

Gesammtausfuhr der P_2O_5	P_2O_5-Bilanz	P_2O_5-Zufuhr	P_2O_5 im Harn	P_2O_5 im Koth	P_2O_5-Bilanz
periode in g		durchschnittlich pro die in g			
13,9984	+ 5,7472	2,4682	1,5914	0,1584	+ 0,7184
13,9452	+ 3,4404	2,4837	1,5296	0,4589	+ 0,4915
12,7390	+ 0,1977	1,8481	1,1093	0,7106	+ 0,0282
8,9831	+ 0,4089	3,1306	1,7671	1,2273	+ 0,1362
20,3410	+ 2,3606	5,6754	3,1024	1,9829	+ 0,5901
19,9332	+ 1,7668	5,4250	2,9305	2,0528	+ 0,4417

kranken. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XVI. 1889. S. 503) bei Krebskranken mit 3,8 bestimmt.

Bemerkenswerth sind weiterhin die Zahlen, welche das Verhältniss $N : P_2O_5$ in der zugeführten Nahrung und im Ansatz anführen. In der 1. Periode ergab diese Relation für die Nahrungszufuhr 4,53 und für die im Körper retinirten Stickstoff- und Phosphorsäuremengen 1,43; in der 2. Periode 4,70 für die Nahrung und 2,49 für den Ansatz. In der 3. Periode ($N : P_2O_5$ in der Nahrung = 3,70) wurde ein Stickstoffverlust und eine gleichzeitige Phosphorsäureretention gefunden. Es wurden somit in allen drei Perioden mehr Phosphorsäure im Verhältniss zum Stickstoff im Körper retinirt als in der zugeführten Nahrung enthalten

Tabelle 84.
Verhältnisse der Phosphorsäureausscheidung.

Name der Versuchsperson	Periode	N im Harn in g durchschnittlich pro die	P_2O_5 im Harn in g durchschnittlich pro die	Verhältniss $N : P_2O_5$ im Harn	P_2O_5-Ausscheidung in pCt. durch Harn	P_2O_5-Ausscheidung in pCt. durch Koth	Verhältniss $N : P_2O_5$ im Kothe	Verhältniss $N : P_2O_5$ der Gesammtausscheidung
Florian Gr.	I. Periode	9,7302	1,5914	6,11	90,95	9,05	2,59	5,80
	II. Periode	10,1554	1,5296	6,64	76,78	23,22	0,62	5,25
	III. Periode	7,0633	1,1093	6,37	60,95	39,05	0,51	4,08
	IV. Periode täglich 5 g Na_3PO_4	6,7385	1,7671	3,81	59,03	40,97	0,28	2,36
Friedr. M.	I. Periode	14,1515	3,1024	4,56	61,01	38,99	0,95	3,15
Theresia Kr.	I. Periode	13,2013	2,9305	4,50	58,81	41,19	0,85	3,00

war. Dieser Befund steht im Gegensatz zu dem von L. Bischoff (Ueber die Ausscheidung der Phosphorsäure durch den Thierkörper. Zeitschrift f. Biol. Bd. III.) aufgestellten und neuerdings von P. Bergell (Die Bedeutung der Phosphorsäure im menschlichen und thierischen Organismus. Inaug.-Diss. Berlin 1898. S. 21) verfochtenen Satz, dass ein normaler Ansatz durch ein constantes Verhältniss der Phosphorsäurezur Stickstoffbilanz (entsprechend dem Verhältniss $P_2O_5 : N$ des Muskelfleisches) gekennzeichnet ist. Auch A. Keller (Phosphorsäurestoffwechsel im Säuglingsalter. Zeitschr. f. klin. Med. 36. Bd. Heft 1 u. 2) fand, dass vom gesunden Säugling Phosphorsäure und Stickstoff in denselben Mengenverhältnissen im Organismus zurückgehalten werden, als sie in der Frauenmilch enthalten sind.

Gesonderte Besprechung bedarf noch die vierte Periode des Stoffwechselversuches an Florian Gr. Die restringirte Nahrungszufuhr enthielt in dieser Periode nur 1,8094 g P_2O_5 pro die, somit noch weniger als diejenige der dritten Periode.

In Hinblick auf meine früheren Erfahrungen in Stoffwechselversuchen, versuchte ich daher einer negativen Phosphorsäurebilanz durch Zufuhr von Phosphat (5 g Na_3PO_4 pro die) vorzubeugen. Die Phosphorsäurebilanz blieb auch positiv, war sogar etwas höher (+ 0,1362 gegen + 0,0282 g pro die) als in der Vorperiode, während die Stickstoffbilanz eine negative (— 0,2023 g N pro die) blieb. Die Phosphorsäureausscheidung hob sich sowohl im Harn (um 0,6578 g = 37,2 pCt.) als auch in den Fäces (um 0,5167 g = 42,1 pCt.). Durch Harn und Koth wurden somit von den durch die 5 g Na_3PO_4 mit der Nahrung mehrzugeführten Phosphorsäure (1,3212 g) insgesammt 1,1745 g = 88,9 pCt. secernirt. Das Verhältniss $N : P_2O_5$ in der Nahrungszufuhr dieser Periode war 2,15 (abgesehen von dem per os gereichten Phosphat dagegen 3,72) und in der Gesammtausscheidung 2,36, somit nahezu gleich. Der Werth dieser Relation sank aber sowohl im Harn (auf 3,81) als auch im Kothe (0,28). Von der Gesammtphosphorsäure wurden 59,03 pCt. durch den Urin und 40,97 pCt. durch den Koth ausgeschieden.

Die Ergebnisse dieses Versuches (4. Stoffwechselperiode bei Florian Gr.) haben auch eine allgemeinere Bedeutung und erbringen einen Beitrag zur Frage der Ausscheidungsverhältnisse der Phosphorsäure aus dem thierischen Organismus. N. Paton, J. Craunfurd und R. S. Aitchinson (Contributions to the study of the metabolism of phosphorus in the animal body. Journal of physiol. 1900. vol. XXV. p. 212) fanden, dass Hunde bei Pflanzenkost den Nahrungsphosphor nicht zum grössten Theil durch den Harn eliminiren. Auch subcutan injicirtes oder in den Magen eingeführtes phosphorsaures Natron wird nur zum Theil durch den Urin ausgeschieden. Pacquelin und Jolly (Notes sur l'origine du phosphate de chaux éliminé par les voies urinaires. Gaz. méd. 1876. No. 80 u. 81) beobachteten nach Einnahme von 1 g phosphorsaurem Natron per os eine durchschnittliche Steigerung des phosphorsauren Calciums im Urin der Menschen von 0,9 auf 1,09 g, somit um 0,19 g = 17,4 pCt. W. Bergmann (Ueber die Ausscheidung der Phosphorsäure beim Fleisch- und Pflanzenfresser. Archiv f. exper. Pathol.

u. Pharmakol. 1901. Bd. XLVII. p. 77 und Inaug.-Diss. Marburg 1901) wies jedoch nach, dass zwar beim Herbivoren in der Norm fast alle Phosphorsäure durch den Darm ausgeschieden wird, beim Hunde dagegen der Phosphor der Nahrung grösstentheils, injicirtes phosphorsaures Natron aber vollständig den Körper mit dem Harn verlässt. Bergmann lässt die Frage offen, ob der Mensch als Omnivore sich gleich verhält. Mein Versuch zeigt nun, dass in dem speciellen Falle das per os zugeführte phosphorsaure Salz zum grössten Theile durch den Darm ausgeschieden wird, also die Beobachtung am Hunde der früher citirten englischen Autoren auch beim Menschen bestätigt.

Von den jüngeren Cretinen erhielt Friedr. M. 0,1831 und Theresia Kr. 0,2411 g Phosphorsäure pro Kilo Körpergewicht mit der Nahrung zugeführt, somit beträchtlich grössere Quantitäten als der Greis. Die Phosphorsäurebilanzen waren ebenso wie die Stickstoffbilanzen in beiden Versuchen positiv. Die P_2O_5-Ausscheidung durch den Harn lag bei beiden Versuchsindividuen innerhalb der Norm, war aber doppelt so gross als diejenige beim greisen Cretin. Circa 60 pCt. der Phosphorsäure wurde durch den Harn und etwa 40 pCt. durch den Koth eliminirt. Das Verhältniss $N : P_2O_5$ war in beiden Versuchen ziemlich gleich und zwar im Harn 4,50 und 4,56, im Kothe 0,95 resp. 0,85 und in der Gesammtausscheidung 3,15 resp. 3,00. Dieselbe Relation betrug in der Nahrungszufuhr bei Friedr. M. 3,01 und bei Theresia Kr. 3,03, bei den im Körper retinirten Mengen von Stickstoff und Phosphorsäure dagegen 1,80 beim Cretin und 3,34 bei der Cretinen. Letztere hielt somit N und P_2O_5 fast in demselben Verhältniss im Körper zurück wie dieselben in der Nahrung enthalten waren. Der Cretin Friedr. M. dagegen retinirte mehr Phosphorsäure im Verhältniss zum Stickstoff als der Nahrung entsprach, er verhielt sich also ähnlich wie der cretine Greis.

Beim Myxödem wird der Gehalt des Urins an Phosphorsäure als vermindert angegeben (Buschan l. c. S. 69). Mosler (l. c.) fand 0,8916 g (= 0,054 pCt.), Ponndorf (l. c.) durchschnittlich 0,9625 g und Riess (Ueber einen Fall von Myxödem. Berliner klin. Wochenschr. 1886. No. 51) 1,417 pCt. P_2O_5 in der 24stündigen Harnmenge. Magnus-Levy (l. c.) constatirte normale Mengen im Urin (1,92 g) und im Kothe (1,36 g). In seinem Versuche wurden daher 3,28 g Phosphorsäure pro die ausgeschieden; die Zufuhr war nicht bestimmt worden. A. Schiff (Hypophysis und Thyreoidea in ihrer Einwirkung auf den menschlichen Stoffwechsel. Wiener klin. Wochenschr. 1897. No. 12) constatirte bei einem 37jährigen „Akromegalen mit Zeichen von Myxödem“ etwas höhere Phosphorsäurewerthe (durchnittlich 3,279 g) im Urin, desgleichen Haushalter und Guerin (l. c.).

Auch bei Morbus Basedowii ist die Phosphorsäureausscheidung niedrig. Fr. Müller (l. c.) fand 1,639 g durchschnittlich im Harn. In dem von mir (l. c. Centralbl. f. innere Medic. 1895. No. 43 und 44) durchgeführten Stoffwechselversuch an einer 29jährigen Basedowkranken, bei welcher sowohl die Einnahmen als Ausgaben an Phosphorsäure bestimmt worden waren, stellte sich die P_2O_5-Ausscheidung im Harn und Koth auffallend niedrig, so dass ein Phosphorsäuremangel des Körpers

angenommen wurde. Bei einer durchschnittlichen Zufuhr von 2,8141 g wurden 1,4197 g (= 0,138 pCt.) durch den Urin und 0,3338 g (= 1,01 pCt.) P_2O_5 durch den Koth pro die ausgeschieden. Die Gesammtausfuhr betrug somit 1,7535 g, so dass eine tägliche Retention von 1,0605 g P_2O_5 neben 7,4370 g N vorhanden war. 81 pCt. der Gesammtphosphorsäure wurden in diesem Versuche durch den Harn und nur 19 pCt. durch die Fäces eliminirt. Die Relation $N : P_2O_5$ betrug im Harn 8,9, im Kothe 4,4, in der Gesammtausscheidung 8,1, in der Nahrungszufuhr 7,7 und im Ansatz 7,0.

In gleicher Weise, wie bei meiner Cretinen Theresia Kr., wurde auch in diesem Versuche Stickstoff und Phosphorsäure fast in demselben Verhältnisse, wie in der Nahrung enthalten, im Körper retinirt.

Bei Kropfkranken constatirten Irsai, Vas und Gara (l. c.) eine ziemlich hohe Phosphorsäureexcretion (3,957—4,74 g) pro die im Harne.

Der Phosphorsäurehaushalt der Cretinen zeigt somit keinen auffallenden Unterschied gegen denjenigen bei Myxödem und Morbus Basedowii. Er ist bei allen diesen Krankheiten eher träge und hat die Tendenz zur Retention von Phosphorsäure selbst bei kleiner Zufuhr. Ist der Cretinismus wirklich eine einfache Athyreoidose, so würde durch die vorliegenden Versuche die Annahme von E. Roos (Ueber die Einwirkung der Schilddrüse auf den Stoffwechsel nebst Vorversuchen über die Art der wirksamen Substanz in derselben. Zeitschrift f. physiol. Chemie. 1895. Bd. 21. Heft 1. S. 19), dass ohne Schilddrüse nicht genügend Phosphorsäure assimilirt werden kann und hierauf das Zurückbleiben des Knochenwachsthums und die späte Verknöcherung beim Cretinismus zurückzuführen wäre, widerlegt sein.

Bei Geisteskrankheiten im Stadium der Depression wurde die durch den Harn ausgeschiedene Phosphorsäuremenge fast durchgehends vermindert gefunden (Mendel, Die Phosphorsäure im Urin von Gehirnkranken. Arch. f. Psych. und Nervenkrankh. 1872. Bd. 3. S. 636). Bei Dementen und Idioten constatirten Lombroso (cit. nach Mendel) normale Zahlen, A. Mairet (l. c. S. 188) dagegen deutliche Verminderung der Phosphorsäureausfuhr durch den Harn. Modica und Audenino (Arch. di psichiatria. 1901. fasc. 3) fanden nach Exstirpation der vorderen Hirnwindungen eine Abnahme des Phosphorgehaltes des Urins, insbesondere ein vollständiges Verschwinden der Erdphosphate.

Der Stoffwechsel der alkalischen Erden.

Die Rolle, welche nach mehrfachen Hypothesen die alkalischen Erden in der Aetiologie des Cretinismus spielen sollen, sowie die Beziehungen derselben zur Phosphorsäure, deren Stoffwechsel gemäss früheren Versuchen unter dem Einfluss der Schilddrüse steht, veranlassten genauere Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse derselben bei meinen Cretinen. Leider konnte der Gehalt der Nahrungsmittel an Ca und Mg nicht bestimmt werden. Eine ungefähre Schätzung jedoch, wie z. B. beim N-Gehalt, wird durch die relativ seltenen Analysen und den ausserordentlich wechselnden Gehalt der Nahrungsmittel

an Kalk und Magnesia verboten. Die Excretion der alkalischen Erden durch Niere und Darm wurde ermittelt.

Trotz vielfacher Untersuchungen sind unsere Kenntnisse über den Stoffwechsel der alkalischen Erden noch wenig geklärt. Nur ein kleiner Theil des durch die Nahrung aufgenommenen Kalkes erscheint im Harne wieder, die grössere Menge wird durch den Koth ausgeschieden. Die Grösse des durch den Harn ausgeführten Antheiles hängt von der Art der Nahrung ab. Im 24stündigen Harn des Erwachsenen fand Neubauer (cit. Huppert. 10. Auflage. S. 45) 0,12—0,25, im Mittel 0,16 g, Schetelig (Herstammung des Kalkes im gesunden und kranken Organismus. Virchow's Arch. 1880. Bd. LXXXII. S. 437) 0,353—0,513 g (= 0,52—0,88 pCt. der festen Harnbestandtheile), P. Wolff (Beitrag zur Kenntniss der Ausscheidung des Kalkes durch den Harn. Inaug.-Diss. Jena 1886) 0,1735 g, Soborow (Ueber Kalkausscheidung im Harn. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1872. S. 609) 0,216—0,297, Senator (Charité-Annalen. 7. Jahrg. 1882. S. 401) 0,2—0,35 (Grenzwerthe 0,081—0,774) g CaO. W. Beckmann (Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1890. S. 266) ermittelte bei gemischter Nahrung 0,49 g, G. Bunge (Lehrb. der physiol. und pathol. Chemie. II. Aufl. 1889. S. 314) bei Fleischnahrung 0,33 und bei ausschliesslicher Ernährung mit Weizenbrot 0,34 g Kalk im Tagesharn. Kinder entleeren nach G. Rüdel (Archiv für experim. Pathol. 1893. Bd. 33. S. 79) täglich 0,04—0,08 g Kalk durch den Harn.

Im Alter wird nach den Untersuchungen von L. Hirschberg (Ueber Kalkausscheidung und Verkalkung. Inaug.-Diss. Breslau 1877) verhältnissmässig weniger Kalk ausgeschieden.

P. Wolff (l. c.) zeigte endlich, dass der gesunde Mensch in normalem Zustande pro die und Kilo Körpergewicht annähernd 3 mg CaO durch den Harn ausscheidet und v. Noorden und Belgardt (Zur Pathologie des Kalkstoffwechsels. Berliner klin. Wochenschr. 1894. S. 235), dass vom gesammten Kalk der Nahrung nur 4—29 pCt. (im Durchschnitt 10 pCt.) durch den Harn ausgeschieden werden. G. Hoppe-Seyler (Ueber die Ausscheidung der Kalksalze im Urin, mit besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehungen zur Ruhe und Bewegung. Zeitschr. für physiol. Chem. 1891. Bd. 15. S. 161) wies nach, dass in der Ruhe die Ausscheidung des phosphorsauren Calciums im Urin (0,0081 bis 0,6818 g CaO) zumeist eine deutliche Vermehrung zeigte; erst allmälig nahm die Kalkmenge ab, so dass zuletzt normale Werthe erreicht wurden. Im Gegensatze hierzu beobachtete J. Munk (Ueber den Einfluss angestrengter Körperarbeit auf die Ausscheidung der Mineralstoffe und der Aetherschwefelsäuren. Verhandlungen der Berliner physiol. Gesellschaft. Arch. f. Physiol. Jahrg. 1895. S. 385), dass bei angestrengter Arbeit die Kalkausscheidung unzweifelhaft zunimmt. Bei fieberhaften Krankheiten fand durch mangelhafte Nahrungsaufnahme eine Abnahme der Kalkausscheidung statt. W. v. Moraczewski (Stoffwechselversuch bei Diabetes mellitus. Zeitschr. f. klin. Med. 34. Bd. S. 58), Toralbo (Centralbl. f. innere Med. 1891) und Siegfr. Neumann (Ueber die Verhältnisse der Kalk-, Magnesia- und Phosphorsäureausscheidung bei

Osteomalacie. Ungar. Arch. f. Med. 1894. Jahrg. III) und E. de Renzi (Proporzione dell'acido fosforico e dei fosfati alcaline e terrosi nelle orini degli infermi. Variazione della quantità dell'urea segregata giornalemente in diverse malattie. Annal. univers. Agosta 1881) wiesen eine bedeutende Mehrausscheidung der Phosphate und des Calciums bei Diabetes nach. Die Phosphorsäure wird bei Anämien nach v. Moraczewski (Stoffwechseluntersuchungen bei Carcinom und Chlorose. Zeitschr. für klin. Med. 33. Bd. S. 385) bei Anämie retinirt, das Calcium zeigt dagegen ein entgegengesetztes Verhalten.

Angaben über die Ausscheidungsverhältnisse des Kalks durch die Fäces sind in der Literatur nur spärlich vertreten. Fleitmann (H. Rose, Ueber die unorganischen Bestandtheile in den organischen Körpern. Poggendorf's Annalen der Physik und Chemie. 1849. 76. Bd. S. 305) bestimmte im Kothe eines 20 jährigen gesunden Mannes pro die 0,5566 g und im Harne 0,2245 g Kalkerde und A. Ott (Zur Kenntniss des Kalk- und Magnesiumstoffwechsels beim Phthisiker. Deutsches Archiv f. klin. Med. 70. Bd. S. 582) im Kothe tuberculöser Individuen 3,57—5,48 g CaO. J. Grundzach (Ueber die Asche des normalen Kothes. Zeitschr. f. klin. Med. 1893. 23. Bd. S. 70) fand in der Kothasche eines gesunden Menschen bei gemischter Kost 29,25 pCt. Ca, Porter (Annalen der Chemie u. Pharmakol. 1849. Bd. LXXI. S. 109) 26,46 pCt. Kalk, M. Blauberg (Experimentelle und kritische Studien über Säuglingsfäces bei natürlicher und künstlicher Ernährung. Berlin 1897) in den Säuglingsfäces 26,74 bis 34,41 pCt. CaO und Fr. Müller (Ueber den normalen Koth des Fleischfressers. Zeitschrift für Biolog. 1884. 20. Bd. S. 327) im Hundekoth bei verschiedener Ernährung 22,3 pCt. (Stärkekoth) bis 52,65 pCt. (Knochenkoth), R. v. Hösslin (cit. Müller S. 374) in der Asche des Brodkothes eines Hundes 18,11 pCt. und E. Heiss (Zeitschr für Biolog. 1876. Bd. 12. S. 165) im Hundekoth 73 pCt. der Gesammtkalkausscheidung. Wie ersichtlich schwanken alle Angaben innerhalb weiter Grenzen.

Bei Weitem weniger bekannt sind die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse der Magnesia. Neubauer (l. c.) bestimmte die Menge derselben im Tagesharn mit 0,18—0,28 (im Mittel 0,23), Beckmann (l. c.) bei gemischter Nahrung mit 0,29 g, Bunge (l. c.) mit 0,14 bis 0,29, Vierordt (Daten und Tabellen. 2. Aufl. 1893. S. 237) mit 0,15 bis 0,4 und Salkowski-Leube (Die Lehre vom Harn. Berlin 1882. S. 193) mit 0,4—0,5 g MgO. Im Harn eines gesunden Mannes fand Fleitmann (l. c.) 0,2415 g und im Kothe 0,2781 g Magnesia pro die. In den Fäces Tuberculöser bestimmte A. Ott (l. c.) 0,26—0,28 g MgO pro die. In der Kothasche wies Porter (l. c.) 10,54 pCt., Grundzach (l. c.) 7,57 pCt. und Blauberg (l. c.) in den Säuglingsfäces 5,93 bis 13,00 pCt. (Mittel 8,75 pCt.) MgO nach. In der Asche des Hundekothes fand endlich Müller (l. c.) bei verschiedener Ernährung 0,10 bis 15,52 pCt., v. Hösslin (l. c.) 10,49 pCt. MgO und Heiss (l. c.) im Hundeharn 65 pCt. und im Hundekoth 35 pCt. der Gesammt-Magnesiaausscheidung. Im Gegensatze zum Kalk wird (Müller l. c.) die Magnesia

der Nahrung, gleich der Phosphorsäure, grösstentheils resorbirt und dann durch den Harn ausgeschieden.

An phosphorsauren Erden enthält nach Neubauer (l. c.) der Harn 0,9441—1,012 g, nach Lehmann (cit. nach Vierordt's Tabellen S. 237) 1,09—3,56 g und nach Enderlin (Annalen der Chemie u. Pharmacie. 1844. Bd. XLIX. S. 335) die Fäces 80,37 pCt. der anorganischen Bestandtheile. Von 100 Theilen Erdphosphaten kommen nach Neubauer (l. c.) 33 Theile auf phosphorsauren Kalk und 67 Theile auf phosphorsaure Magnesia.

Vergleiche ich nunmehr die eben angeführten Werthe mit den Zahlen meiner Versuche, welche in Tab. 85—87 zusammengefasst sind, so ergiebt sich, dass die Kalkausscheidung durch den Harn innerhalb der angegebenen Grenzwerthe liegt. Während jedoch der Greis Florian Gr. eine sehr niedrige Kalkausscheidung (0,0814—0,1644 g) aufweist, erhebt

Tabelle 85.

Uebersicht der Ausscheidung der alkalischen Erden durch den Harn.

Name der Versuchsperson	Periode	P_2O_5	Gesammt-Erden	CaO in g	CaO in pCt.	MgO in g	MgO i. pCt.	Verhältniss CaO:MgO	$Ca_3(PO_4)_2$	$Mg_2P_2O_7$	Verhältniss CaO:P_2O_5	Verhältniss MgO:P_2O_5
		im Harn durchschnittlich pro die										
Florian Gr.	III.	1,1093	0,1888	0,0814	0,02	0,1075	0,03	0,76	0,1500	0,2969	0,073	0,097
	IV. Täglich 5 g Na_3PO_4	1,7671	0,1879	0,1644	0,04	0,0235	0,01	6,99	0,3034	0,0651	0,093	0,013
Friedrich M.	I.	3,1024	0,4258	0,2860	0,04	0,1397	0,02	2,045	0,5277	0,3859	0,092	0,045
Theresia Kr.	I.	2,9305	0,5031	0,3102	0,04	0,1929	0,03	1,61	0,5729	0,5327	0,106	0,066

Tabelle 86.

Uebersicht der Ausscheidung der alkalischen Erden durch den Koth.

Name der Versuchsperson	Periode	P_2O_5	CaO in g	CaO in pCt.	MgO in g	MgO i. pCt.	Verhältniss CaO:MgO	$Ca_3(PO_4)_2$	$Mg_2P_2O_7$	Gesammt-Erden	Verhältniss CaO:P_2O_5	Verhältniss MgO:P_2O_5
		im Kothe durchschnittlich pro die										
Florian Gr.	III.	0,7106	0,7756	4,76	0,1061	1,80	7,31	1,4310	0,2930	0,8817	1,09	0,15
	IV. Täglich 5 g Na_3PO_4.	1,2273	1,1210	5,26	0,1522	1,97	7,36	2,0682	0,4203	1,2732	0,91	0,12
Friedrich M.	I.	1,9829	3,1314	1,39	2,6378	1,17	1,19	5,7774	7,2851	5,7692	1,58	1,33
Theresia Kr.	I.	2,0528	3,3855	2,04	0,2539	0,42	13,33	6,2463	0,7012	3,6394	1,65	0,12

Tabelle 87.

Uebersicht der Gesammtausscheidung der alkalischen Erden durch Harn und Koth.

Name der Versuchsperson	Periode	Gesammt-P_2O_5	Gesammt-CaO	Gesammt-MgO	Gesammt-Erden	Verhältniss CaO : MgO	Verhältniss CaO : P_2O_5	Verhältniss MgO : P_2O_5	Verhältniss d. Gesammt-Erden : Gesammt-P_2O_5	Vom Gesammt-CaO		Vom Gesammt-MgO	
		im Harn + Koth durchschnittlich pro die								pCt. im Harn	pCt. im Koth	pCt. im Harn	pCt. im Koth
Florian Gr.	III.	1,8199	0,8570	0,2136	1,0706	4,01	0,47	0,12	0,59	9,50	90,50	50,33	49,67
	IV. Täglich 5 g Na_3PO_4	2,9944	1,2854	0,1757	1,4611	7,32	0,43	0,06	0,49	12,79	87,21	13,38	86,62
Friedrich M.	I.	5,0853	3,4174	2,7775	6,1949	1,23	0,67	0,55	1,22	8,37	91,63	5,03	94,97
Theresia Kr.	I.	4,9833	3,6957	0,4468	4,1425	8,27	0,74	0,09	0,83	8,39	91,61	43,17	56,83

sich dieselbe bei den jüngeren Individuen ausserordentlich und erreicht bei dem jüngsten Cretin Theresia M. fast den doppelten Werth (0,3102 g) gegenüber der Kalkexcretion des Greises. Nach Wolff (l. c.) würde sich die Kalkausscheidung für Florian Gr. auf 0,153 g, für Friedrich M. auf 0,93 und für Theresia Kr. auf 0,675 g CaO berechnen lassen. In der 4. Stoffwechselperiode des Florian Gr. stimmt diese Berechnung annähernd mit dem thatsächlich gefundenen Werthe, während die beiden anderen Versuchspersonen erheblich grössere Ausscheidungswerthe zeigen. Die erhöhte Kalkausfuhr durch den Harn in der 4. Periode des Greises gegen dessen 3. Periode, welche auch von einer erhöhten Phosphorsäureausscheidung begleitet wird, hängt vielleicht mit der Darreichung von Na_3PO_4 mit der Nahrung zusammen. Der Kalkgehalt des Harns (in Procenten) ist in allen Versuchen annähernd gleich und entspricht auch den Werthen, welche man bei Versuchen an normalen Individuen verschiedener Autoren aus den veröffentlichten Zahlen berechnet.

Die absolute Magnesiaausscheidung ist in meinen Versuchen eine sehr geringe, procentisch aber Normalwerthen gleichkommend. In der 4. Periode beim Greise Florian Gr. (Darreichung von Na_3PO_4 mit der Nahrung) sinkt die Magnesiaexcretion um fast 22 pCt. des früheren Werthes. Bei den jüngeren Individuen ist die Magnesiaausscheidung in gleicher Weise wie die Kalkausscheidung im Vergleich zu derjenigen beim Greise beträchtlicher. Die Ausfuhr der Gesammterden durch den Harn ist entsprechend der geringen Excretion beider Componenten eine niedrige. Das Verhältniss des Kalks zur Magnesia im Harn ergiebt in meinen Versuchen Werthe, welche den aus den Normalausscheidungen des Kalkes und der Magnesia von Neubauer etc. berechneten nahestehen. Nur in der 4. Periode des Florian Gr. steigt die Verhältnisszahl fast gegen 7, da die Kalkausscheidung in dieser Periode steigt und die Magnesiaausscheidung erheblich fällt. Von den Erdphosphaten des

Urins entfallen in meinen Versuchen 26, resp. 17, 42 und 48 pCt. auf phosphorsauren Kalk (nach Neubauer 33 pCt.). Das Verhältniss $CaO : P_2O_5$, ebenso dasjenige $MgO : P_2O_5$ ist in allen Versuchen ein sehr niedriges. Dieses Verhältniss ist in den Molekülen aller im Harn vertretenen Erdalkaliphosphaten ein wesentlich höheres. Berechne ich nur die Menge der Phosphorsäure, welche in meinen Versuchen den gefundenen Mengen von CaO und MgO [als $Ca_3(PO_4)_2$ und $Mg_3(PO_4)_2$] entsprechen würde, so finde ich bei

Florian Gr.	3. Periode	0,1960 g	P_2O_5	= 17,7	pCt. der ausgeschiedenen P_2O_5
	4. „	0,1668 g	„	= 9,4	„ „ „ „
Friedrich M.	1. „	0,4070 g	„	= 13,1	„ „ „ „
Theresia Kr.	1. „	0,4904 g	„	= 16,7	„ „ „ „

Trotz der Annahme, dass alle Erdalkalien als normale Phosphate im Harn vorhanden wären, würden nur 9,4—17,7 pCt. der durch den Urin ausgeschiedenen Phosphorsäure an alkalische Erden gebunden sein, während nach Riesell (Tübinger medicin. chemische Untersuchungen. S. 319) 32 pCt. der Gesammtphosphorsäure des Harns an Erden gebunden sind.

Schliesslich möchte ich noch auf eine Beobachtung aufmerksam machen. Der Harn der Cretinen Theresia Kr. war stets hellgelb gefärbt, aber trübe, während des Cretinen Friedr. M. dunkel und klar war. Der trübe Harn der Theresia Kr. zeigte ähnliche Verhältnisse der Ausscheidung von Phosphorsäure und alkalischen Erden wie die 6jährige Patientin von Fr. Soetbeer (Ueber Phosphaturie. Jahrb. f. Kinderheilk. 56. Bd. S. 1) mit Phosphaturie. Letztere entleerte einen trüben Harn mit mässigem Phosphorsäuregehalt (durchschnittlich 1,706 g P_2O_5 pro die). Die Kalkmenge des Urins war dagegen gross (0,418 g CaO), der Magnesiagehalt normal (durchschnittlich 0,0845 g MgO). Meine Patientin Theresia Kr. schied weniger Phosphorsäure (2,9305 g) durch den Urin aus als Friedrich M. (3,1024 g), dagegen war die Kalkmenge grösser (0,3102 gegen 0,2860 g CaO), ebenso auch die Magnesiaausscheidung (0,1929 gegen 0,1397 g MgO). Bei der Patientin Soetbeer's war das Verhältniss $CaO : P_2O_5$ im Harn 0,245 und bei seiner Controlpatientin 0,087. Bei meiner Cretinen betrug diese Verhältnisszahl 0,106 und war immerhin grösser als bei den anderen Versuchsindividuen (0,073—0,093). Im Gegensatz zu Soetbeer war jedoch die Kalkelimination durch den Harn viel grösser (3,3855 gegen 1,51 g). Es konnte also in meinem Falle die Annahme Soetbeer's, dass bei allen Fällen von sogenannter Phosphaturie die Ursache derselben in der Verhinderung der Ausscheidung des Kalkes in den Dickdarm (z. B. durch Katarrh derselben) gelegen sei, nicht zutreffen.

In den Fäces ist die absolute Menge von Kalk und Magnesia beim Greise ebenfalls wesentlich kleiner als bei den jüngeren Individuen. Auffallend ist die hohe Ausscheidung von MgO durch den Darm bei Friedrich M. (2,64 g pro die). Die procentische Ausscheidung der al-

kalischen Erden durch den Darm ist dagegen beim Greise grösser als bei den jungen Cretinen. In der 4. Stoffwechselperiode bei Florian Gr. (Darreichung von Na_3PO_4 mit der Nahrung) erreicht die Ausscheidung der alkalischen Erden procentisch die höchsten Werthe (5,26 pCt. CaO und 1,97 pCt. MgO). Sehr niedrig ist die procentische Magnesiaausscheidung beim Mädchen (0,42 pCt.). Das Verhältniss CaO : MgO im Kothe ist bei meinen Versuchsindividuen sehr verschieden und schwankt zwischen 1,19—13,33. Das Verhältniss CaO : P_2O_5 in den Fäces bewegt sich beim Greise zwischen 0,91—1,09, bei den jüngeren Cretinen zwischen 1,58—1,65. Die Verhältnisszahl MgO : P_2O_5 beträgt beim Greise 0,12—0,15, bei Friedrich M. 1,33 und bei Theresia Kr. 0,12. Berechne ich, wie beim Harn, die auf die Menge der Erdalkalien meiner Versuche entfallende Phosphorsäure [als $Ca_3(PO_4)_2$ und $Mg_3(PO_4)_2$], so erhalte ich bei

Florian Gr. III. Periode . . .	0,7811 g	P_2O_5
„ „ IV. „ . . .	1,1276 g	„
Friedrich M.	2,9590 g	„
Theresia Kr.	3,1621 g	„

Diese Zahlen sind bedeutend höher (ausser in der 4. Periode bei Florian Gr.) als die in den Fäces thatsächlich gefundenen P_2O_5-Mengen. Es ist somit ein grosser Theil der alkalischen Erden in den Fäces meiner Versuche nicht an Phosphorsäure gebunden und zwar bei Florian Gr. (3. Periode) 9,0 pCt., bei Friedrich M. 32,9 pCt. und bei Theresia Kr. 35,1 pCt. Nur bei Florian Gr. wurde um 8,1 pCt. mehr P_2O_5 durch den Koth ausgeschieden als den alkalischen Erden entsprach.

Die Ausscheidung der Gesammterden (durch Harn und Koth) ist, nach den wenigen Angaben der Literatur zu schliessen, beim Greise eher gering, bei den jüngeren Individuen sehr hoch. Die bei weitem grössere Menge derselben entfällt auf den Kalk und zwar 80,05, resp. 87,97, 55,16 und 89,21 pCt.

Während der 4. Periode des Florian Gr. (Zufuhr von Na_3PO_4) stieg die Menge der ausgeschiedenen Phosphorsäure durchschnittlich pro die um 1,1745 g = 39,2 pCt., der Kalk um 0,4284 g = 33,3 pCt., während die Magnesiaausscheidung um 0,0379 g = 17,7 pCt. täglich sank. Das Verhältniss CaO : P_2O_5 in der Gesammtausscheidung variirte innerhalb enger Grenzen 0,43—0,74, während das Verhältniss MgO : P_2O_5 zwischen 0,06—0,55 schwankte. Das Verhältniss der Gesammterden zur Gesammtphosphorsäure bewegte sich beim Greise zwischen 0,49—0,59 und bei den jüngeren Individuen zwischen 0,83—1,22. Vom Gesammtkalk wurden 8,37—12,79 pCt. durch den Harn und 87,21—91,63 pCt. durch die Fäces und von der Gesammtmagnesia 5,03—50,33 pCt. durch den Harn und 49,67—94,97 pCt. durch die Fäces eliminirt. Zum Vergleiche hierfür mögen folgende Angaben für die Ausscheidungsverhältnisse der Phosphorsäure, des Kalkes und der Magnesia in Procent beim Menschen dienen:

		Forster[1])	Fleitmann[2])	Bertram[3])
Harn	P_2O_5	60,7	68,6	75,8
	CaO	17,8	28,7	43,3
	MgO	38,9	46,5	36,8
Koth	P_2O_5	39,3	31,4	26,8
	CaO	82,2	71,3	60,4
	MgO	61,1	53,5	58,6

Die Ausscheidung des Kalks durch Harn und Koth war somit in meinen Versuchen viel constanter als diejenige der Magnesia.

Fasse ich nunmehr meine Resultate zusammen, so ergeben dieselben eine auffallend reichliche Ausscheidung der alkalischen Erden durch Harn und Koth für die jüngeren Cretinen, sehr geringe für den Greis. Im Harn ist nur ein relativ geringer Theil der Phosphorsäure an Erden gebunden, während in den Fäces ein grosser Theil der Erden nicht als phosphorsaure Salze ausgeschieden werden. Bei Darreichung von Natriumphosphat vermehrt sich im Harn die Kalkausscheidung, vermindert sich die Magnesiasecretion, während im Kothe beide vermehrt secernirt werden.

Unterscheidet sich der Kalkstoffwechsel des cretinen Greises von demjenigen gesunder Greise? R. v. Limbeck (Untersuchungen zur Lehre vom Stoffwechsel im Greisenalter. Zeitschr. f. klin. Med. 26. Bd. 1894. S. 437) verglich die Ausscheidung von Greisen mit gleichgenährten jungen Individuen. In zwei Versuchen wurde sowohl die Phosphorsäure als auch der Kalk bei Greisen deutlich vermindert durch den Harn ausgeschieden. Auch die älteren Kranken (No. 9, 22 und 26) G. Hoppe-Seyler's (Ueber die Ausscheidung der Kalksalze im Urin, mit besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehungen zu Ruhe und Bewegung. Zeitschrift f. physiol. Chemie. 15. Bd. S. 161) schieden weniger CaO durch den Urin aus als die jüngeren Individuen. Hirschberg (l. c.) fand ebenfalls, wie früher erwähnt, im Alter geringere Kalkausscheidung. Es stimmen somit diese wenigen Angaben mit den Befunden bei meinem cretinen Greise, dessen Ernährung aber keine reichliche war.

Endlich wäre noch auf den Stoffwechselversuch von A. Magnus-Levy (l. c.) an einem 47jährigen Myxödematösen hinzuweisen. Derselbe schied durchschnittlich 0,133 g CaO durch den Urin und 1,66 g CaO durch den Koth, 0,05 g MgO durch den Urin und 0,16 g MgO durch den Koth aus. Es wurden daher 7,3 pCt. CaO und 24 pCt. MgO durch den Harn eliminirt. Ich berechne für das Verhältniss CaO : MgO im Harn 2,66, für den Koth 1,4, für das Verhältniss CaO : P_2O_5 im Harn 0,07, im Koth 1,22, für das Verhältniss MgO : P_2O_5 im Harn 0,026 und im Koth 0,117. Alle diese Zahlen bieten beim Vergleiche

1) Annalen der Chemie und Pharm. Bd. 71. S. 100.

2) Poggendorf Annal. Bd. 76. S. 385.

3) Jul. Bertram, Ueber die Ausscheidung der Phosphorsäure bei den Pflanzenfressern. Zeitschr. f. Biol. 14. Bd. S. 335.

mit meinen Resultaten beim Cretinismus keinen wesentlichen Unterschied. Haushalter und Guerin (l. c.) fanden beim Myxödem die Ausscheidung von Magnesia gering im Vergleich zu jener von Calcium, welche eine enorme Proportion erreichte.

Die Chlorausscheidung.

Die Chlorausscheidung, als NaCl berechnet, beträgt nach üblichen Annahmen beim Erwachsenen pro die 11—15 g. Diese Grenzen werden im Allgemeinen selten nach oben, resp. nach unten überschritten (Salkowski-Leube, Die Lehre vom Harn. 1882. S. 173). Pro Kilo Körpergewicht wird nach Mosler (Arch. des Vereins f. gemeinschaftl. Arbeiten zur Förderung d. wissenschaftl. Heilkunde. III. 1858. S. 431) 0,3 g NaCl und nach J. Vogel (cit. nach Vierordt, Tabellen S. 222) 1,1 pCt. des Harns entleert.

In allen meinen Versuchen ist die Kochsalzausscheidung (Tab. 88) eine sehr geringe, sinkt aber in der 3. und 4. Periode des Greises zu ungewöhnlich niedrigen Werthen herab. Ein ähnliches Sinken des Kochsalzgehaltes des Harnes wurde bei starken Diarrhoen, in acuten fieber-

Tabelle 88.
Uebersicht der NaCl- und H_2SO_4-Ausscheidung.

Name der Versuchsperson	Periode.	NaCl in g	NaCl in pCt.	H_2SO_4 in g	H_2SO_4 in pCt.	$H_2SO_4 : N$ (N = 100)
		durchschnittlich pro die im Harn				
Florian Gr.	I. Periode. 8 Versuchstage.	6,2298	0,95	1,8288	0,28	18,8
	II. Periode. 7 Versuchstage.	6,3610	0,94	1,9892	0,28	19,2
	III. Periode. 7 Versuchstage.	3,1848	0,81	1,0853	0,28	15,3
	IV. Periode. 3 Versuchstage. Täglich 5 g Na_3PO_4.	2,8493	0,68	1,2125	0,29	18,0
Friedrich M.	I. Periode. 4 Versuchstage.	7,1445	1,01	1,6644	0,24	11,7
Theresia Kr.	I. Periode. 4 Versuchstage.	6,1660	0,87	1,8787	0,26	14,2

haften Erkrankungen, besonders deutlich bei Pneumonie (Redtenbacher, Beobachtungen am Harn bei Lungenentzündung. Wiener Zeitschr. 1850. S. 373, Röhmann, Ueber Ausscheidung der Chloride im Fieber. Zeitschrift f. klin. Med. 1. Bd. 1879. S. 513, E. Salkowski, Virchow's Arch. Bd. 53. S. 209 und Paul v. Terray, Ueber die Veränderung des Chlorstoffwechsels bei acuten febrilen Erkrankungen. Zeitschr. für klin. Med. 26. Bd. 1894. S. 346), endlich auch im Hunger beobachtet. Fr. Müller (Stoffwechseluntersuchungen bei Krebskranken. Zeitschr. f.

klin. Med. 16. Bd. 1889. S. 503) sah die Chlormenge nach 4—9 Hungertagen auf 1,49 g NaCl und Tuczek (Mittheilung von Stoffwechseluntersuchungen bei abstinirenden Geisteskranken. Arch. f. Psychiatrie. 15. Bd. 1884. S. 784) am 16.—23. Carenztag sogar auf durchschnittlich 0,261 g Cl pro die sinken. Meine Cretinen hatten zwar keine allzureichliche Nahrung, standen aber auch nicht unter erheblicher Unterernährung. Der Greis Florian Gr. erhielt ausser dem Chlorgehalt der Nahrungsmittel in der 1. und 2. Stoffwechselperiode noch 2 g und in der 3. und 4. Periode 3 g NaCl direct der Nahrung zugemischt. Seine Stickstoffbilanz war in den beiden ersten Perioden positiv, sein Körpergewicht nicht abnehmend; in den zwei folgenden Perioden sank allerdings das Körpergewicht etwas und die N-Bilanz wurde negativ. Der Kochsalzgehalt des Harnes schwankte in der

1.	Periode	zwischen	5,5120—7,8900	g NaCl,
2.	„	„	5,1570—7,6360	„ „
3.	„	„	2,1000—4,0050	„ „
4.	„	„	2,2320—3,6210	„ „

Dass die NaCl-Zufuhr in den zwei letzten Perioden keine ungenügende war, erhellt daraus, dass in der 3. Periode durch Kochsalzbeigabe zur Nahrung allein 21 g zugeführt und 22,039 g ausgeschieden und in der 4. Periode sogar 9 g zugeführt und nur 8,548 g ausgeschieden wurden. Die beiden jüngeren Cretinen erhielten gleichfalls je 3 g NaCl täglich (ausser dem Kochsalzgehalt der Nahrung) zugeführt, ihre N-Bilanz war positiv und ihr Körpergewicht zunehmend. Bei Friedr. M. schwankt die NaCl-Ausfuhr durch den Harn zwischen 6,5000—8,0080 und bei Theresia Kr. zwischen 5,1660—6,9120 g NaCl. Nach Mosler (l. c.) sollte Florian Gr. aber 15, Friedrich M. 9, Theresia Kr. 6,7 g NaCl ausscheiden. Nach dieser Berechnung wäre somit die Chlorausscheidung (im Verhältniss zum Körpergewicht) bei den jüngeren Cretinen nicht besonders niedrig, nur der Greis würde ein auffallendes Verhalten bieten. NaCl verhält sich zu N im Harn Gesunder nach v. Noorden (Lehrb. d. Pathol. d. Harns, S. 171) wie 1 : 2 und kann im Hunger bis 1 : 34 absinken. Dieses Verhältniss beträgt bei

Florian Gr.	I.	Periode	1,56
	II.	„	1,59
	III.	„	2,24
	IV.	„	2,36
Friedr. M.	I.	„	1,98
Theresia Kr.	I.	„	2,14

und entfernt sich daher in keinem Versuche auffallend von der Norm, weil auch die Stickstoffausscheidung eine geringe ist.

Zwei Greise v. Limbeck's (l. c.) schieden ebenfalls im Verhältniss zu gesunden jungen Individuen, gleich den übrigen organischen Substanzen geringe Mengen NaCl aus.

Bei Melancholischen fand Lombroso (Klinische Beiträge zur Psychiatrie, übersetzt von Fränkel 1869) die Chloride erheblich vermindert

und S. Rabow (Beitrag zur Kenntniss der Beschaffenheit des Harns bei Geisteskranken. Archiv f. Psych. 7. Bd. 1876. S. 62) auf ein Minimum reducirt (bis 1,6 g pro die und 0,4 pCt.). Auch bei Blödsinnigen war der Chlorgehalt des Harns stark vermindert.

Bei Myxödem beobachtete Mosler (Ueber Myxödem. Virchow's Arch. 114. Bd. S. 442) eine Verminderung des Kochsalzgehaltes im Harn (8,63 g = 0,56 pCt.), Haushalter und Guerin (l. c.) bedeutende Mehrausscheidung, während J. Müller (l. c.) und ich (l. c.) bei Basedowkranken annähernd normale Ausscheidungsverhältnisse der Chloride fanden.

Die Chlorausscheidung der Cretinen scheint auf Grund meiner Versuche eine geringe zu sein, vielleicht noch niedriger als beim Myxödem.

Die Schwefelsäureausscheidung.

In der 24stündigen Harnmenge des Erwachsenen finden sich nach Huppert (Analyse des Harns, S. 12) bei gemischter Kost im Mittel zahlreicher Bestimmungen 1,5—3,0 g SO_3 (= 1,8—3,7 g H_2SO_4). In meinen Versuchen ist die durchschnittliche Schwefelsäureausscheidung (Tab. 88) normal, erhebt sich jedoch wenig über die untere Grenze. Die procentische Ausscheidung schwankt nur zwischen geringen Unterschieden (0,24—0,29 pCt.). Die relative Menge der Schwefelsäure zum Stickstoff (= 100) beträgt nach Zuelzer (Lehrbuch d. Harnanalyse. 1880. S. 105) 18—20, während in meinen Versuchen sich diese Verhältnisszahl zwischen 11,7—19,2 bewegt. Virg. Ducceschi (I processi di ossidazione e di sintesi negli animali stiroidati. Lo speriment. Tom. L. 1896) fand bei thyreoidektomirten Thieren die Schwefelsäureausscheidung geringer, den Neutralschwefel relativ reichlicher ausgeschieden, als vor der Operation und bezieht dieses Verhalten auf eine Verminderung der Oxydationsprocesse in den Geweben.

Harnacidität.

Von der Gesammtphosphorsäure des Tagesharns kommen nach Ad. Ott (Ueber einige die Phosphate des Harnes betreffende Verhältnisse. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 10. Bd. 1886. S. 1) ungefähr 0,6

Tabelle 89.
Uebersicht über die Harnacidität.

Name der Versuchsperson	Periode	Gesammt-P_2O_5	P_2O_5 des zweifachsauren Phosphates	P_2O_5 des einfachsauren Phosphates	Acidität des Harns in pCt.
Florian Gr.	III. Periode.	1,1093	0,6097	0,4559	57,3
	IV. Periode. Täglich 5 g Na_3PO_4	1,7671	1,0268	0,6210	62,3
Friedrich M.	I. Periode.	3,1024	1,7522	1,2206	58,0
Theresia Kr.	I. Periode.	2,9305	1,5804	1,3022	54,5

auf das zweifachsaure und 0,4 auf das einfachsaure Phosphat und nach V. Lieblein (Zeitschr. f. physiol. Chemie. 20. Bd. 1894. S. 79) 57,2 (34,9—74,2) pCt. auf das zweifachsaure Phosphat. Bei einem Gehalt von über 34,9 pCt. der Phosphorsäure im zweifachsauren Phosphat reagirt der Harn sauer.

Wie aus Tabelle 89 ersichtlich, sind die in meinen Versuchen bei Cretinen resultirenden Zahlen für die Harnacidität normal und nur geringen Schwankungen unterworfen. Werthe bei hier in Betracht kommenden Erkrankungen fehlen in der Literatur vollständig.

Zusammenfassung der Resultate der Stoffwechselversuche bei Cretinen.

Der Stoffwechsel der Cretinen ist auf Grund meiner Versuche als ein sehr träger zu bezeichnen. Die Harnausscheidung ist vermindert, der Eiweiss- und Salzumsatz liegt darnieder. Besonders die Harnsäure, das Kreatinin, das Kochsalz werden vermindert ausgeschieden; Harnstoff, Xanthinbasen, Ammoniak und Schwefelsäure dagegen in normalen Werthen. Die Phosphorsäureausscheidung ist eine geringe, es besteht Tendenz zur Retention von P_2O_5, selbst bei geringer Zufuhr. Die alkalischen Erden erfahren in meinen Versuchen junger Cretiner eher eine vermehrte Ausscheidung.

In den Grundzügen ergiebt sich für den unbeeinflussten Stoffwechsel ein auffallender Parallelismus zum Myxödem, nicht aber zur eigentlichen (experimentellen) Athyreoidose.

B. Der Stoffwechsel der Cretinen unter dem Einfluss von Schilddrüsenpräparaten.

Harnmenge und specifisches Gewicht.

Bei Florian Gr. wächst die durchschnittliche Harnmenge während der 7tägigen Schilddrüsenperiode (siehe Tab. 2) bei gleichbleibender Flüssigkeitszufuhr mässig (625 gegen 420 ccm der Vorperiode), während das specifische Gewicht ein niedrigeres wird. Auch bei den jüngeren Cretinen steigt die Harnausscheidung während der Schilddrüsendarreichung bei gleichzeitiger Verminderung des specifischen Gewichtes und wird bei Aussetzen der Thyreoideapräparate sofort niedriger (III. Periode). In der Nachperiode wird dem gesteigerten Durst (Sommermonate) gemäss mehr Flüssigkeit zugeführt und dementsprechend tritt eine Harnfluth ein. In dieser Nachperiode ist auch das specifische Gewicht im Durchschnitt sehr niedrig.

Eine Steigerung der Diurese zählt bereits zu den physiologischen Wirkungen der Schilddrüsenfütterung. Diesbezügliche Beobachtungen sind u. A. zu verdanken W. A. Ord und E. White (Changes in the urine after administration of thyroid gland. Brit. med. Journ. 1893. Dec. 9. Phil. med. News. 1893. Sept. 23), Mossé (Médication thyroïdienne. Mercredi méd. 1895. No. 37. Gaz. hebd. 1896. No. 37), Scholz (Centralbl. f. innere Med. 1895. No. 43/44), Canter (Contribution à l'étude des fonctions de la glande thyroide. Mercredi méd.

1895. No. 13), siehe auch Buschan (Ueber Myxödem und verwandte Zustände. Leipzig-Wien. 1896. S. 113). In einem Falle von Psoriasis fand J. P. zum Busch (Die Schilddrüsenbehandlung bei Myxödem und verschiedenen Hautkrankheiten. Dermatol. Zeitschr. Sept. 1895. Bd. II. Heft 5. S. 446) die Diurese trotz Thyreoidinmedication nicht gesteigert, A. Dennig (Eine weitere Beobachtung über das Verhalten des Stoffwechsels bei der Schilddrüsenfütterung. Münch. med. Wochenschr. 1895. No. 20. S. 464) dagegen bei Lupus deutliche Polyurie, ebenso G. Diebella und G. v. Illyés (Stoffwechseluntersuchungen an Brightikern unter Schilddrüseneinwirkung. Arch. f. experim. Pathol. Bd. 39. S. 273) bei Brightikern.

Bei Myxödem tritt nach Darreichung von Schilddrüsenpräparaten ebenfalls fast ausnahmslos vermehrte Harnausscheidung auf. Ich verweise nur auf die Beobachtungen von R. Abrahams (Myxoedema treated with thyroid extract, report and presentation of a case. New York med. Record. 1895 april 6), Angerer (Cachexia strumipriva. Besserung durch Verfütterung von Schafschilddrüse. Münch. med. Wochenschr. 1894. No. 28), Bouchard (Réflexions sur deux cas de myxoedème traités par des injections de suc thyroidien. Assoc. franç. pour l'avance des sciences. Paris 1892. Sept. 19), Brissaud et Souques (Un cas de myxoedème opèratoire traité par l'injection de glande thyroide de mouton. Semaine méd. 1894. p. 377), J. Harold (Cases of myxoedema treated by thyroid gland. Practitioner 1894. Aug.), Leichtenstern (Ein Fall von Myxoedema operativum. Deutsche med. Wochenschr. 1893. No. 49/50), Mendel (Ein Fall von Myxödem. Deutsche med. Wochenschr. 1893. S. 25), Mossé (Médication thyroïdienne. Mercredi méd. 1895. No 37, Gaz. hebdom. 1895. No. 37), Sacchi (Di un caso di mixedema operativo curato con successo col trattamento tiroidea. Riv. sperim. di fren. 1894. Bd. 9. p. 182), Sänger (Ein durch Schilddrüsentherapie geheilter Fall von Myödem. Allgem. med. Central-Zeitg. 1895. No. 21, Münch. med. Wochenschr. 1895. No. 5), J. Schmidt (Ueber Myxödembehandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1894. No. 42), Schotten (Ueber Myxödem und seine Behandlung mit innerlicher Darreichung von Schilddrüsensubstanz. Münch. med. Wochenschr. 1893. No. 51/52), Fr. Vermehren (Om Myxoedembehandling. Hospitalstid. 1893. p. 125, Stoffwechseluntersuchungen nach Behandlung von Glandula thyreoidea an Individuen mit und ohne Myxödem. Deutsche med. Wochenschr. 1893. No. 43), Nogle (Bemerkingen von Behandlingen over Myxoedemata. Diss. Kjöbenhavn 1895), G. Treupel (Stoffwechseluntersuchungen bei einem mit „Jodothyrin“ [Thyrojodin] behandelten Falle von Myxödem und Mittheilung einiger Thierversuche mit „Jodothyrin“ [Thyrojodin]. Münch. med. Wochenschr. 1896. S. 885), W. A. Ord und E. White (Clinical remarks on certain changes observed in the urine in myxoedema after the administration of glycerine extract of thyroid gland. Brit. med. journ. Juli 29. 1893. p. 217), A. Napier (Diuresis and increased extraction of urea in the thyroid treatment of myxoedema. Lancet. Sept. 30 1893. p. 805).

Bei Morbus Basedowii fand ich (Centralbl. f. innere Med. 1895.

No. 43/44) und R. David (Ueber den Einfluss der Schilddrüsenpräparate auf die N-Ausscheidung im Harn. Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. XVII. S. 439) nur geringe Steigerung der Diurese.

Im Allgemeinen besteht daher die Behauptung zu Recht, dass die Schilddrüsenmedication in fast allen Fällen, besonders aber bei Myxödem, die Diurese steigert und hiervon auch die Cretinen keine Ausnahme machen.

Calorien- und Stickstoffumsatz während der Thyreoideaperiode.

Der Einfluss der Schilddrüsenpräparate auf den Stoffwechsel wurde durch zahlreiche, meist exacte Untersuchungen sichergestellt. Eine Mehrausscheidung von Stickstoff durch Zersetzung stickstoffhaltiger Körpersubstanz wurde zuerst durch L. Bleibtreu und H. Wendelstadt (Stoffwechselversuch bei Schilddrüsenfütterung. Deutsche med. Wochenschr. 1895. No. 22. S. 348) nachgewiesen und bestätigt durch die Versuche von E. Roos (Ueber die Einwirkung der Schilddrüse auf den Stoffwechsel nebst Vorversuchen über die Art der wirksamen Substanz in derselben. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 21. S. 19), M. Dinkler (Ueber den Stoffwechsel bei innerlichem Gebrauche getrockneter Schilddrüsensubstanz. Münchener med. Wochenschr. 1896. S. 513), G. Treupel (Stoffwechselversuche bei einem mit Thyrojodin behandelten Falle. Münchener med. Wochenschr. 1896. S. 117), K. Bürger (Ueber die Beeinflussung des Stoffwechsels des gesunden Menschen durch Schilddrüsenfütterung. Inaug.-Diss. Halle 1895), P. F. Richter (Zur Frage des Eiweisszerfalles nach Schilddrüsenfütterung. Centralbl. f. innere Med. 1896. No. 3. S. 66), H. Schöndorff (Ueber den Einfluss der Schilddrüse auf den Stoffwechsel. Pflüger's Arch. Bd. 63. Heft 7 und 8, Bd. 67. S. 355), E. Grawitz (Beitrag zur Wirkung des „Thyrojodins" auf den Stoffwechsel bei Fettsucht. Münchener med. Wochenschr. 1896. No. 14. S. 312), G. Diebella und G. v. Illyés (Stoffwechseluntersuchungen an Brightikern unter Schilddrüseneinwirkung. Arch. für exp. Path. und Pharm. 39. Bd. S. 273), R. David (Ueber den Einfluss der Schilddrüsenpräparate auf die Stickstoffausscheidung im Harn. Zeitschr. für Heilkunde. Bd. 17. S. 439), Fr. Voit (Stoffwechseluntersuchungen am Hund mit frischer Schilddrüse und Jodothyrin. Zeitschr. f. Biol. Bd. 35. S. 116), L. A. Gluzinski und J. Lemberger (Ueber den Einfluss der Schilddrüsensubstanz auf den Stoffwechsel mit Bemerkungen über die Anwendung dieser Substanz bei Fettleibigkeit. Centralbl. f. innere Med. 1897. No. 4), J. A. Andersson und P. Bergmann (Ueber den Einfluss der Schilddrüsenfütterung auf den Stoffwechsel des gesunden Menschen. Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. 7. S. 326) und mir (l. c. Centralbl. f. innere Med. 1895. No. 43 und 44), Schon A. Dennig (Ueber das Verhalten des Stoffwechsels bei der Schilddrüsentherapie. Münch. med. Wochenschr. 1895. S. 389 und: Eine weitere Beobachtung über das Verhalten des Stoffwechsels bei der Schilddrüsenfütterung. Münch. med. Wochenschr. 1895. No. 20. S. 464) macht darauf aufmerksam, dass der Körperhaushalt bei Schilddrüsenfütterung individuellen Schwankungen ausgesetzt ist, so dass bei einem Individuum der

Eiweissbestand nur wenig, bei dem anderen schwer geschädigt wird. Bei einer das Calorienbedürfniss vollauf befriedigenden Ernährung kann der Zersetzung stickstoffhaltigen Körpermaterials vorgebeugt werden (Richter, Scholz l. c.), so dass, wie W. Zinn (Ueber einen Stoffwechselversuch mit Schilddrüsentabletten bei Fettsucht. Berliner klin. Wochenschr. 1897. No. 27) zeigte, bei ausreichender gemischter Nahrung in Fällen von Fettsucht die Körpergewichtsverminderung wesentlich nur auf Wasserentziehung und Fetteinschmelzung beruhen kann. A. Magnus-Levy (Untersuchungen zur Schilddrüsenfrage. Zeitschr. f. klin. Med. 33. Bd. 1897. S. 269) konnte jedoch den Eiweisszerfall nach Schilddrüsenmedication durch erhöhte Nahrungszufuhr nicht paralysiren und bezeichnete denselben als „toxischen".

Eine bei weitem intensivere Wirkung äussert die Schilddrüsenfütterung bei Myxödematösen, bei welchen die Körpergewichtsabnahme und der Eiweisszerfall viel ausgesprochener ist, als bei gesunden Individuen unter Zufuhr von Thyreoideapräparaten. Ich verweise hier nur auf die Versuche von F. Vermehren (Stoffwechseluntersuchungen nach Behandlung von Glandula thyreoidea an Individuen mit und ohne Myxödem. Deutsche med. Wochenschr. 1893. No. 43, Studier over Myxoedemet. Diss. Kopenhagen 1895), W. M. Ord and E. White (On certain changes observed in the urine in myxoedema after the administration of glycerine extract of thyroid gland. Brit. med. Journ. Jul. 29. 1893. p. 217), A. Napier (Diuresis and increased excretion of urea in the thyroid treatment of myxoedema. Lancet. Sept. 30. 1893. p. 805), G. Treupel (Stoffwechseluntersuchungen bei einem mit „Jodothyrin" [Thyrojodin] behandelten Fall von Myxödem etc. Münchn. med. Wochenschrift. 1896. S. 885), J. P. zum Busch (Die Schilddrüsenbehandlung bei Myxödem und verschiedenen Hautkrankheiten. Dermatol. Zeitschr. Sept. 1895. Bd. 2. Heft 5. S. 446), Mendel (Ein Fall von Myxödem. Deutsche med. Wochenschr. 19. Jahrg. 1893. S. 25), Mossé (Médication thyroïdienne. Mercred. méd. 1895. No. 37 und Gaz. hebdom. 1896. No. 37) und A. Magnus-Levy (l. c.) Nur C. A. Ewald (Ueber einen durch die Schilddrüsentherapie geheilten Fall von Myxödem nebst Erfahrungen über anderweitige Anwendung von Thyreoideapräparaten. Berliner klin. Wochenschr. 1895. S. 25 und 55) und Breisacher (cit. von Ewald) fanden bei Schilddrüsendarreichung in einem Fall von Myxödem weder eine Abgabe noch einen bemerkenswerthen Ansatz von Eiweiss am Körper und gleichbleibendes Körpergewicht.

Bei Morbus Basedowii constatirte ich (l. c.) während der Schilddrüsendarreichung kaum eine wesentliche Erhöhung der Stickstoffausfuhr, keine Körpergewichtsabnahme, ja sogar ein Steigen des letzteren trotz Darreichung der Tabletten durch längere Zeit (3 kg in einer Woche). R. David (l. c.) untersuchte die Wirkungen von Thyreoideapräparaten bei zwei Patienten mit Morb. Basedowii. Bei einer 34jährigen Frau trat erst am 4. Tage (12 Tabletten pro die) eine Steigerung der Stickstoffsecretion um 44 pCt. und bei einer 36jährigen Patientin um 50 pCt. ein. Im letzteren Fall hielt die Mehrausscheidung noch einige Tage nach Aussetzen der Medication an.

Bei Kropfkranken beobachtete A. Irsai und Géza Gara (Ueber den Einfluss der Schilddrüsenfütterung auf den Stoffwechsel Kropfkranker. Deutsche med. Wochenschr. 1896. No. 28. S. 439) ebenfalls eine erhebliche Steigerung der Stickstoffausscheidung während Thyreoideafütterung. Die N-Bilanz wurde negativ und das Körpergewicht sank. Der grössere Theil der Körpergewichtsabnahme wurde jedoch durch Einbusse stickstofffreier Substanz erzielt. In gleicher Weise fand auch M. Dinkler (l. c.) bei Strumösen unter dem Gebrauche getrockneter Schilddrüsensubstanz eine vermehrte Stickstoffausscheidung und negative N-Bilanz. Endlich zeigte E. Roos (l. c.), dass beim Hunde ohne Schilddrüse die Einwirkung der Schilddrüsensubstanz auf den Stickstoff stärker ist als beim gesunden Thiere.

Ich wende mich nunmehr zur Besprechung meiner Versuche an Cretinen (siehe Tab. 90 und 91). Der greise Cretin Florian Gr. erhielt in der 5. Periode des Stoffwechselversuches dieselbe geringe Calorienmenge wie in den zwei vorangehenden. Die N-Bilanz wurde in dieser Periode weniger negativ als in den früheren, trotz erheblicher Schilddrüsenzufuhr. Das Körpergewicht sank wie in den vorangehenden Perioden um weitere 0,6 kg. Der negativen N-Bilanz entsprechend gingen in dieser 7tägigen Periode 0,0308 g Eiweiss = 0,14 g Muskelfleisch verloren, somit weniger als dem Körpergewichtsverlust entsprach. Da die Diurese nur mässig gesteigert war und die Flüssigkeitszufuhr grösser als die Ausfuhr, muss somit Wasser retinirt oder Fett zersetzt worden sein.

Bei dem zweiten Cretin (Friedr. M.) sank während der Thyreoideamedication unter gleicher Calorienzufuhr wie vorher das Körpergewicht

Tabelle 90.

Uebersicht des N-Stoffwechsels durchschnittlich pro die in Gramm.

Name der Versuchsperson	Periode	N-Einnahme	N im Harn	N im Koth	N-Ausgabe	N-Bilanz
Florian Gr.	I.	11,1715	9,7302	0,4106	10,1408	+ 1,0307
	II.	11,6849	10,1554	0,2857	10,4597	+ 1,2252
	III.	6,8399	7,0633	0,3654	7,4287	— 0,5888
	IV.	6,7385	6,7385	0,3441	7,0826	— 0,2023
	V. Schilddrüsenperiode	6,9042	6,5933	0,3116	6,9049	— 0,0007
Friedrich M.	I.	17,1084	14,1515	1,8930	16,0445	+ 1,0639
	II. Schilddrüsenperiode	17,2234	14,5123	1,7789	16,2912	+ 0,9323
	III.	16,3615	14,3109	1,4254	15,7363	+ 0,6252
Theresia Kr.	I.	16,4267	13,2013	1,7514	14,9527	+ 1,4740
	II. Schilddrüsenperiode	16,5417	14,9978	1,6592	16,6570	— 0,1153
	III.	15,6798	12,2577	1,4814	13,8374	+ 1,8424

Ta-

Uebersicht des Stickstoffumsatzes

Name der Versuchsperson	Periode	Versuchsdauer in Tagen	Tägliche Calorienzufuhr pro kg Körpergewicht	N-Bilanz in g
				durch-
Florian Gr.	V. täglich 5 g Na_3PO_4 und 3—9 Tabletten	7	15,6	— 0,0007
Friedr. M.	II. täglich 3—7 Tabletten	5	42,9	+ 0,9323
	III. keine Schilddrüsentabletten	5	42,9	+ 0,6252
Theresia Kr.	II. täglich 3—7 Tabletten	5	53,8	— 0,1153
	III. keine Schilddrüsentabletten	5	53,8	+ 1,8424

stetig. In der zweiten Periode wurde eine Abnahme um 0,6 kg verzeichnet. Trotzdem war die N-Bilanz positiv. Es wurden durchschnittlich pro die 0,9323 g N retinirt, somit innerhalb der Versuchszeit (5 Tage) 4,6614 g N, entsprechend 29,1345 g Eiweiss = 139,85 g Muskelfleisch. Die in dieser Periode vermehrte Diurese konnte dem Körper nicht mehr Wasser entzogen haben, da die Flüssigkeitseinfuhr die Ausfuhr überwog. Es musste daher stickstofffreies Körpergewebe zur Einschmelzung gekommen sein. Bei andauernder Schilddrüsenzufuhr sank das Körpergewicht des Cretins bedeutend (um 6,6 kg), hob sich aber in der 3. Periode bei Aussetzen der Tabletten rasch um 0,8 kg. Auch in dieser Periode war die N-Bilanz positiv (+ 0,6252 g N pro die), so dass ein Ansatz von 3,1259 g N (entsprechend 19,5375 g Eiweiss = 93,80 g Muskelfleisch) erzielt wurde. Die Diurese war in der 3. Periode vermindert (durchschnittlich 705 ccm), hob sich aber in der Folge rasch auf durchschnittlich 2000 ccm pro die, während die N-Ausscheidung abnahm.

Im dritten Versuche (Theresia Kr.) sank in der zweiten (Schilddrüsen-) Periode das Körpergewicht um 0,3 kg. Die N-Bilanz war durchschnittlich negativ (0,1153 g N pro die), so dass in der Versuchsdauer (5 Tage) 0,5763 g N (entsprechend 3,6030 g Eiweiss = 17,30 g Muskelfleisch) verloren gingen. Bei anhaltender Schilddrüsenzufuhr sank das Körpergewicht während folgender 51 Tagen um 4 kg. Die durchschnittliche Stickstoffausscheidung verminderte sich von 14,9978 g auf 7,9880 g pro die. In der 3. Periode stieg das Körpergewicht bei Aussetzen der Schilddrüsenzufuhr sofort um 0,8 kg. Die N-Bilanz wurde positiv (1,8424 g N pro die), so dass während der 5 Versuchstage 9,2120 g N (entsprechend 57,5750 g Eiweiss = 276,35 g Muskelfleisch) zum Ansatz kamen.

Der Stickstoff vertheilt sich in allen Perioden auf Harn und Koth in fast gleichem Verhältniss.

belle 91.

während der Thyreoideaperioden.

Eiweissumsatz in g	Muskelfleisch-umsatz in g	N-Bilanz in g	Eiweissumsatz in g	Muskelfleisch-umsatz in g	Körper-gewichts-schwankung in kg
schnittlich pro die		während des ganzen Versuches			
— 0,0044	— 0,02	— 0,0050	— 0,0308	— 0,14	— 0,6
+ 5,8269	+ 27,97	+ 4,6614	+ 29,1345	+ 139,85	— 0,6
+ 3,9075	+ 18,76	+ 3,1259	+ 19,5375	+ 93,80	+ 0,5
— 0,7206	— 3,46	— 0,5763	— 3,6030	— 17,30	— 0,3
+ 11,5150	+ 55,27	+ 9,2120	+ 57,5750	+ 276,35	+ 0,8

			Harn	Koth
Florian Gr.	I.	Periode	88,0 pCt.	12,0 pCt.
	II.	„	97,0 „	3,0 „
	III.	„	95,1 „	4,9 „
	IV.	„	95,1 „	4,9 „
	V.	„	95,5 „	4,5 „
Friedrich M.	I.	„	88,9 „	11,1 „
	II.	„	89,1 „	10,9 „
	III.	„	91,4 „	8,6 „
Theresia Kr.	I.	„	88,2 „	11,8 „
	II.	„	90,0 „	10,0 „
	III.	„	88,6 „	11,4 „

Die Stickstoffausscheidung ist in allen meinen Versuchen während der Schilddrüsenzufuhr nicht wesentlich gesteigert, eine bedeutende Eiweisseinschmelzung findet nicht statt. Unter Einwirkung der Thyreoideamedication verhält sich somit der Stoffwechsel der Cretinen völlig entgegengesetzt dem der Myxödematösen und Kropfkranken, also ähnlich wie bei dem von mir untersuchten Fall von M. Basedow.

Die Schilddrüsenperiode des greisen Cretinen Florian Gr. beansprucht weiterhin einen Vergleich mit ähnlichen Versuchen an Greisen. Die Angabe Vermehren's (l. c.), dass die Schilddrüsenpräparate im Alter eine specifische Wirkung in dem Sinne einer vermehrten Stickstoffausscheidung hervorrufen, gilt als widerlegt. Pfeiffer und ich (l. c.) fanden bei gesunden und an Paralysis agitans leidenden Greisen trotz reichlicher Eiweisskost ein ausgesprochenes Ansteigen der Stickstoffausfuhr durch Thyreoidinwirkung, ähnlich wie bei jüngeren Menschen und normalen Versuchsthieren. Der cretine Greis reagirt somit unter Einwirkung von Schilddrüsensubstanz entgegengesetzt dem Gesunden.

Die N-haltigen Bestandtheile des Harnes während der Schilddrüsenmedication.

Der Harnstoff.

Die Stickstoffvermehrung, welche durch Einwirkung von Schilddrüsenpräparaten auf den Stoffwechsel auftritt, fällt hauptsächlich einer vermehrten Harnstoffausscheidung zur Last. Dieses Verhalten prägt sich in dem Versuche Canter's (cit. nach Buschan, Ueber Myxödem und verwandte Zustände. Leipzig und Wien 1896. S. 114) aus. Bei einer jungen Hündin steigerte sich die Harnstoffmenge im Urin unter Darreichung von Schilddrüsensaft von 5,136 auf 11 g, somit um fast 114 pCt. Gleiche Resultate lieferten die Versuche von G. Treupel (l. c.) und A. Dennig (l. c.). P. F. Richter (l. c.) fand ein Ansteigen der Harnstoffsecretion bei einem 24jährigen gesunden Individuum während Schilddrüsenmedication von 12,290 auf 13,153 g pro die. Analoges Verhalten zeigte sich in den Thierversuchen von K. Georgiewsky (Ueber die Wirkung der Schilddrüsenpräparate auf den thierischen Organismus. Zeitschr. f. klin. Med. 1897. 33. Bd. S. 153). Die grösste Quantität Stickstoff wurde in Form von Harnstoff ausgeschieden, sodass der Procentsatz des gesammten Stickstoffs, der auf den Harnstoff entfällt, grösser wurde. Auch beim Myxödem erscheint die Harnstoffausscheidung gesteigert, wie

Ta-

Uebersicht der N-haltigen Bestandtheile

Name der Versuchsperson	Periode	Gesammt-N absolut	Gesammt-N pCt.	Harnstoff absolut	Harnstoff pCt	Harnstoff N-Gehalt absolut	Harnstoff N-Gehalt pCt. des Gesammt-N	Harnsäure absolut	Harnsäure pCt.	Harnsäure N-Gehalt pCt.	Harnsäure N-Gehalt pCt. des Ges.-N
Florian Gr.	V. Täglich 5 g Na_3PO_4 und 3—9 Tabletten.	6,5969	1,283	12,6409	2,580	5,9033	79,680	0,3175	0,065	0,1058	1,500
Friedrich M.	II. Täglich 3 bis 7 Tabletten.	13,8367	1,758	26,4111	3,353	12,3340	89,075	0,0453	0,006	0,0151	0,110
	III. Keine Schilddrüsentabletten.	13,0257	1,764	24,4292	3,308	11,4030	87,493	0,4617	0,062	0,1539	1,191
Theresia Kr.	II. Täglich 3 bis 7 Tabletten.	15,3881	2,024	29,5868	3,893	13,8054	89,438	0,0118	0,002	0,0039	0,025
	III. Keine Schilddrüsentabletten.	12,4288	1,813	23,1234	3,374	10,7940	86,781	0,2164	0,031	0,0721	0,618

die Versuche von Ord und White (l. c.), J. P. zum Busch (l. c.), A. Napier (l. c.), G. W. Crary (A case of myxoedema treated with thyroid extract by the stomach, and a description of the method of preparing the extract. New York record. 16 jun. 1893) und G. Treupel (l. c.) beweisen. Ueber das Verhalten der Harnstoffausscheidung während der Thyreoideamedication giebt Tabelle 92 Aufschluss.

In der 5. Stoffwechselperiode des Greises Florian Gr. stieg unter Einwirkung der Schilddrüsentabletten trotz sinkender Stickstoffausgabe die absolute Menge des Harnstoffs im Urin, während der erhöhten Diurese entsprechend nur 2,580 pCt. gegen 3,210 pCt. Harnstoff der 3. Periode ausgeschieden wurden. Der Antheil des Harnstoffstickstoffs am Gesammtstickstoff änderte sich gegen die Vorperiode nur unbedeutend.

Bei Friedrich M. verminderte sich unter Schilddrüseneinwirkung sowohl die Stickstoff- als auch die Harnstoffsecretion und zwar erstere um 2,2, letztere um 7,2 pCt. In Folge vermehrter Diurese sank deshalb auch der Procentgehalt des Harnes an Stickstoff und Harnstoff. Der Antheil des Harnstoffstickstoffs am Gesammtstickstoff erfuhr nur geringe Aenderung. In der 3. Periode, welche sich der Schilddrüsendarreichung unmittelbar anschloss, erfuhren sowohl die Stickstoff- als die Harnstoffausscheidungswerthe eine weitere Verminderung. Der Harnstoff sank gegen die 2. Periode um weitere 7,5 pCt.

belle 92.

des Harns während der Thyreoideaperiode.

Kreatinin				Xanthinbasen				Ammoniak				N-Rest	
		N-Gehalt				N-Gehalt				N-Gehalt			
absolut	pCt.	absolut	pCt. des Gesammt-N	absolut	pCt.	absolut	pCt. des Ges.-N	absolut	pCt.	absolut	pCt. des Gesammt-N	absolut	pCt.
0,4451	0,094	0,1654	2,567	0,0425	0,006	0,0162	0,318	0,3009	0,073	0,2478	5,770	0,1584	10,165
0,4832	0,061	0,1556	1,115	0,0276	0,003	0,0105	0,075	0,9082	0,115	0,7479	5,386	0,5736	4,239
0,2302	0,031	0,0855	0,673	0,0734	0,010	0,0280	0,203	0,9664	0,131	0,7958	6,157	0,5595	4,283
0,4189	0,052	0,1557	0,983	0,0415	0,054	0,0158	0,104	0,8075	0,106	0,7313	4,751	0,6759	4,698
0,1857	0,026	0,0690	0,579	0,0830	0,018	0,0315	0,268	0,8127	0,117	0,6692	5,474	0,7929	6,278

Theresia Kr. schied in der 2. (Schilddrüsen-) Periode um 14,2 pCt. mehr Stickstoff aus als in der Vorperiode. Auch die Harnstoffausscheidung war um 10,5 pCt. erhöht. Die in dieser Periode verminderte Diurese verursachte eine höhere Prozentzahl des Stickstoff- und Harnstoffgehaltes des Urins. Der Antheil des Harnstoffstickstoffes am Gesammtstickstoff war auch etwas vermindert. In der auf lange Schilddrüsendarreichung folgenden dritten Periode war die Stickstoff- und Harnstoffausscheidung gegen die zweite Periode um 12,7 pCt. vermindert, während die procentische Ausscheidung gegen die erste Periode nur geringe Differenz aufwies. Der Antheil des Harnstoffstickstoffes am Gesammtstickstoff sank jedoch wiederum.

Die Aenderung der Harnstoffausscheidung während der Schilddrüsendarreichung ist meinen Versuchen entsprechend daher nur eine sehr geringe und contrastirt deshalb lebhaft mit den Resultaten ähnlicher Versuche bei Gesunden und Myxödematösen. Die Harnstoffausfuhr ist keine wesentlich erhöhte, ja beim 2. Cretin (Friedrich M.) sogar erniedrigt.

Harnsäure.

A. Irsai, B. Vas und G. Gara (l. c.) fanden die Harnsäure unter dem Einfluss der Schilddrüsenfütterung, allerdings zumeist nur anfangs, vermehrt. In einem Falle (24 jähriges Individuum) stieg die Harnsäure im Mittel von 4 Tagen von 0,6378 auf 0,8383 g. R. David (l. c.) leugnete dagegen ebenso wie Mayer (Ueber den Einfluss von Nuclein- und Thyreoidinfütterung auf die Harnsäureausscheidung. Deutsche med. Wochenschr. 1896. S. 186) eine Beeinflussung. Allein sowohl in den Versuchen David's als auch Mayer's finden sich die höchsten Harnsäurewerthe stets in den Schilddrüsenperioden. Bei dem ersten Versuchsindividuum David's schwankt die Harnsäureexcretion in der Normalperiode zwischen 0,3340—0,5610 g und in der Schilddrüsenperiode zwischen 0,3060—0,8658 g, bei dem 3. Versuche in der Normalperiode zwischen 0,2220—0,5664 und in der Schilddrüsenperiode zwischen 0,3000 bis 0,8780 g, bei dem 4. Versuche in der Normalperiode zwischen 0,2042 bis 0,4930 und in der Schilddrüsenperiode zwischen 0,3380—0,8190 und im 5. Versuche in der Normalperiode zwischen 0,4072—0,4242 und in der Schilddrüsenperiode zwischen 0,2498—0,5540 g. In gleicher Weise bewegt sich im ersten Versuche Mayer's die Harnsäureausscheidung in der Normalperiode zwischen 0,7700—0,7743 und in der Schilddrüsenperiode zwischen 0,4726—0,8592 g und im zweiten Versuche in der Normalperiode zwischen 0,7128—0,9300 und in der Schilddrüsenperiode zwischen 0,7452—1,1866 g. P. F. Richter (l. c.) beobachtete eine Steigerung der Harnsäureausscheidung während Thyreoideadarreichung bei einem 24 jährigen Individuum von 0,281 auf 0,329 g. Bei M. Basedow constatirte R. David (l. c.) in einem Falle keine Veränderung und im zweiten Falle geringes Ansteigen der Harnsäureausfuhr (0,4530—0,5140 normal gegen 0,3163—0,8715 g) bei Schilddrüsendarreichung. Auch A. Magnus-Levy (l. c.) fand bei seinem Fall von Myxödem einen geringen Anstieg der Harnsäuresecretion während der Thyreoideaperiode (0,204 auf 0,273 g, resp. 0,258 auf 0,399 g).



Bei meinem greisen Cretin Florian Gr. steigt die Harnsäureausscheidung (Tab. 92) ebenfalls um ein Geringes während der Einführung von Schilddrüsenpräparaten (durchschnittlich um 0,0268 g = 8,3 pCt.). Bei den beiden jüngeren Cretinen ist während der Schilddrüsenperiode ein auffallendes Sinken der Harnsäureelimination (um 87,1 resp. 94,1 pCt.) zu verzeichnen, welches erst in der Nachperiode einem Anstieg (um 23,7 resp. 6,2 pCt.) Platz macht.

Kreatinin.

Ueber den Einfluss der Schilddrüsenpräparate auf die Kreatininausscheidung liegen meines Wissens bisher keine anderen Versuche, als die von Pfeiffer und mir (l. c.) an Greisen (mit Parkinson'scher Krankheit) unternommenen vor. In 3 Fällen stieg die Kreatininziffer um ein geringes, nämlich durchschnittlich um 0,0166 resp. 0,0845 und 0,0505 g, oder 2,5, 10,6 und 7,9 pCt.

Die Kreatininausscheidung (Tab. 92) blieb bei meinen Cretinen, wie beim unbeeinflussten Stoffwechsel, auch in den Schilddrüsenperioden durchgehends sehr niedrig. Beim Greise steigerte sie sich, wie bei den früher erwähnten Versuchen, und zwar um 0,1438 g = 32,5 pCt., und auch der Antheil des Kreatininstickstoffes am Gesammtstickstoff war erhöht. In der 2. Periode des Cretinen Friedrich M. stieg die Kreatininausscheidung von 0,4022 auf 0,4832 g (durchschnittlich), somit um 1,7 pCt., fiel jedoch in der Nachperiode unter die Hälfte. Beim Mädchen Theresia Kr. sank jedoch während der Thyreoidinperiode die Kreatininziffer um 0,0113 g = 2,6 pCt. und erniedrigte sich in der Nachperiode wiederum bedeutend. Das Verhältniss des Kreatinins zum Gesammtstickstoff verhielt sich beim Greise in der 3. Periode wie 1 : 24, in der 5. Periode wie 1 : 15, bei Friedrich M. in der 1. Periode wie 1 : 35, in der 2. Periode wie 1 : 29 und in der 3. Periode wie 1 : 57 und bei Theresia Kr. in der 1. Periode wie 1 : 30, in der 2. Periode wie 1 : 37 und in der 3. Periode wie 1 : 67, während es in den Versuchen von Pfeiffer und mir sich in der Normal- und Thyreoidinperiode nur zwischen 1 : 23 und 1 : 29 bewegte.

Xanthinbasen.

P. F. Richter (l. c.) constatirte eine geringe Vermehrung der Xanthinbasen im Harn während Schilddrüsenfütterung und bezog dieselbe auf die nach dem Genusse von Schilddrüsentabletten auftretende geringe Hyperleukocytose. Er fand durchschnittlich den Xanthinbasenstickstoff um 0,0618 g = 14 pC. erhöht. A. Magnus-Levy (l. c.) bestimmte bei seinem Myxödematösen eine Erhöhung des Alloxurkörperstickstoffs von 0,120 g während der Normalperiode, auf 0,161 g während der Schilddrüsenperiode, resp. von 0,145 auf 0,219 g und den Alloxurbasenstickstoff (Krüger-Wulff) von 0,052 auf 0,070, resp. von 0,059 auf 0,086 g.

Der Cretine Florian Gr. scheidet während der Schilddrüsenperiode durchschnittlich mehr Xanthinbasen (Tab. 92) aus als in der Vorperiode (um 0,0132 g = 31 pCt.). Bei dem jüngeren Cretinen Friedrich M.

verringerte sich dagegen die Xanthinbasenausscheidung in dieser Periode (um 0,0217 g = 44 pCt.), steigt dagegen in der Nachperiode bedeutend (um 0,0276 g = 60,2 pCt.).

Tabelle 93.

Name der Versuchsperson	Periode	Procentantheil der Xanthinbasen an der Harnsäuremenge	Procentantheil des Xanthinbasenstickstoffs am Harnsäurestickstoff
Florian Gr.	V. Schilddrüsenperiode.	13,4	15,3
Friedrich M.	II. Schilddrüsenperiode.	60,9	69,5
	III. Nachperiode.	15,9	18,2
Theresia Kr.	II. Schilddrüsenperiode.	351,7	405,1
	III. Nachperiode.	38,3	43,7

Auch die dritte Versuchsperson, Theresia Kr., scheidet in der Schilddrüsenperiode weniger (um 0,0442 g = 51,5 pCt.) und in der Nachperiode mehr (um 0,0415 g = 50 pCt.) Xanthinbasen aus. Der procentuale Antheil der Alloxurbasen an der Harnsäuremenge, sowie des Purinbasenstickstoffs am Harnsäurestickstoff ist bei Florian Gr. normal (siehe Tab. 93), dagegen bei den jüngeren Cretinen sehr hoch. Insbesondere fallen die hohen Werthe in der Schilddrüsenperiode bei Theresia Kr. auf. Dieselben werden durch die niedrige Harnsäureausscheidung, welche sogar von der Xanthinbasenausscheidung übertroffen wird, hervorgerufen.

Ammoniak.

Unter dem Einfluss der Schilddrüsenfütterung stieg im Versuche Richter's (l. c.) bei einem 24 jährigen gesunden Individuum die Ammoniakausscheidung durch den Harn durchschnittlich von 0,805 auf 1,085 g täglich (somit um 0,280 g = 25,8 pCt.) und fiel in der Nachperiode nur sehr wenig (auf 0,925 g pro die). Magnus-Levy (l. c.) fand bei seinem Myxödematösen während der Thyreoideaperiode einen Anstieg des Stickstoffs in Form von Ammoniak von 0,436 auf 0,498 (somit um 1,2 pCt.) und in der Thyrojodinperiode von 0,442 auf 0,586 g (somit um 24,7 pCt.). Bei meinen Cretinen fiel während der Schilddrüsenfütterung die Ammoniakausscheidung (Tab. 92) etwas (um 21,5 resp. 13,3 und 6,3 pCt.) und hob sich in der Nachperiode unbedeutend (bei Friedrich M. um 6,0, bei Theresia Kr. um 0,6 pCt.). Der Antheil des Ammoniakstickstoffs am Gesammtstickstoff bewegt sich in allen hier in Betracht kommenden Perioden des Stoffwechsels annähernd in normalen Grenzen. Das Verhältniss des Ammoniaks zum Harnstoff, welches

in der Norm nach Bödtker 1 : 40 beträgt, berechnet sich in meinen Versuchen zu 1 : 42,0, resp. 1 : 29,1, 1 : 25,3, 1 : 36,6 und 1 : 28,4, ist somit besonders bei den jüngeren Cretinen niedrig.

Der Kohlenstoffumsatz während der Schilddrüsenperiode.

In Ermangelung eigener Versuche über den respiratorischen Stoffwechsel bei Schilddrüsenfütterung verweise ich nur auf die Versuche von O. Thiele und O. Nehring (Untersuchungen über den respiratorischen Gaswechsel unter dem Einfluss von Thyreoideapräparaten und bei anämischen Zuständen des Menschen. Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 30. Heft 1/2), in welchen eine regelmässige Steigerung der Oxydationsprocesse im Körper constatirt wurde. Aehnliche Resultate erhielt auch Fr. Voit (Stoffwechseluntersuchungen am Hund mit frischer Schilddrüse und Jodothyrin. Zeitschrift f. Biologie. Bd. 35. S. 116), J. Bloch (Ueber den Einfluss von Jod, Thyrojodin und Thyraden auf den Stoffwechsel. Diss. Würzburg. 1896) beim Thiere und A. Magnus-Levy (Ueber den respiratorischen Gaswechsel unter dem Einfluss der Thyreoidea etc. Berliner klin. Wochenschr. 1895. No. 30), sowie R. Stüve (Untersuchungen über den respiratorischen Gaswechsel bei Schilddrüsenfütterung etc. Arbeiten aus dem städt. Krankenhause zu Frankfurt a. M. Festschrift. S. 44. Frankfurt a. M. 1896) beim Menschen, während J. A. Andersson und P. Bergmann (Ueber den Einfluss der Schilddrüsenfütterung auf den Stoffwechsel des gesunden Menschen. Archiv f. Phys. Bd. 8. S. 326) nur sehr geringe Steigerung des Ruheumsatzes durch Schilddrüsenpräparate fand.

Beim Myxödem erhob A. Magnus-Levy (Gaswechsel und Fettansatz bei Myxödem und Schilddrüsenfütterung. Verhandl. des Congresses f. innere Med. 1896, Deutsche med. Wochenschr. 1896. No. 31. S. 491, sowie l. c. Zeitschr. f. klin. Med. 33. Bd. 1897. S. 269) ebenfalls eine Erhöhung des Gesammtumsatzes des Körpers während Darreichung von Schilddrüsenpräparaten (Steigerung der Athemgrösse, der Sauerstoffabsorption, der Kohlensäureabgabe und Erniedrigung des respiratorischen Quotienten). Bei M. Basedow wurde der Gaswechsel durch Schilddrüsenzufuhr ebenfalls gesteigert (R. Stüve, l. c., A. Magnus-Levy, l. c., Levy, cit. nach Ewald, Nothnagel's Handb. 22. Bd. S. 191).

Untersuchungen über den respiratorischen Stoffwechsel unter Schilddrüsenzufuhr bei Cretinismus fehlen bisher vollständig.

In meinen Versuchen (Tab. 94) erhöht sich die Kohlenstoffausfuhr durch den Harn während der Schilddrüsenperiode beim greisen Cretin Florian Gr. durchschnittlich um 0,9637 g = 16,7 pCt., während der Stickstoffverlust ein geringer war. Es müsste somit, wie bereits bei Besprechung der Stickstoffbilanz erwähnt, Fett zersetzt worden sein. Denn dem täglichen Eiweissverlust dieser Periode (0,0044 g) entspricht nur ein Kohlenstoffverlust von 0,0024 g. Die restliche Mehrausscheidung von 0,9613 g C. durch den Harn allein würde etwa einem täglichen Fettverlust von 1,25 g entsprechen. Bei dem zweiten Cretinen,

Ta-

Uebersicht der C-haltigen Bestandtheile

Name der Versuchsperson	Periode	Gesammt-C		Harnstoff				Harnsäure			
						C-Gehalt				C-Gehalt	
		absolut	pCt.	absolut	pCt.	absolut	pCt. d. Gesammt-C	absolut	pCt.	absolut	pCt. d. Gesammt-C
Florian Gr.	V. Schilddrüsenperiode.	5,7517	1,111	12,6409	2,580	2,5282	43,956	0,3175	0,065	0,1184	2,059
Friedrich M.	II. Schilddrüsenperiode.	9,3106	1,182	26,4111	3,353	5,2822	56,734	0,0453	0,006	0,0162	0,176
	III. Nachperiode.	9,9515	1,350	24,4292	3,308	4,8858	49,155	0,4617	0,062	0,1648	1,657
Theresia Kr.	II. Schilddrüsenperiode.	8,8160	1,160	29,5868	3,893	5,9174	67,336	0,0118	0,002	0,0042	0,048
	III. Nachperiode.	6,2188	0,905	23,1234	3,374	4,6247	74,130	0,2164	0,031	0,0772	1,241

Friedrich M., fiel die Kohlenstoffausscheidung durch den Harn während der Schilddrüsenperiode um ein Geringes (durchschnittlich um 0,1184 g = 1,2 pCt.), um in der sofort anschliessenden Nachperiode wieder etwas zu steigen (durchschnittlich um 0,5225 g = 5,2 pCt.). In der Schilddrüsenperiode wurde täglich 5,8269 g Eiweiss angesetzt, dem entsprechend hätte neben der Stickstoffretention von 0,9323 g auch eine solche von 3,1232 g C. vorhanden sein müssen. Thatsächlich verringerte sich die Kohlenstoffausscheidung durch den Harn in dieser Periode täglich nur um etwa 0,1184 g. In der Nachperiode erfolgte eine tägliche Retention von 0,6252 g N, entsprechend 3,9075 g Eiweiss. Dieser Eiweissmenge entsprechen 2,0944 g Kohlenstoff. Die trotzdem vermehrte Ausscheidung von Kohlenstoff durch den Harn lässt daher wieder auf Zersetzung stickstofffreier Körpersubstanz schliessen.

Bei dem Mädchen Theresia Kr. stieg während der Thyreoideaperiode die Kohlenstoffausscheidung um 1,2587 g = 14,3 pCt. durchschnittlich pro die, fiel aber in der Nachperiode um 2,5972 g = 29,5 pCt. In der Schilddrüsenperiode gingen täglich 0,1153 g N = 0,7206 g Eiweiss verloren, welche 0,3862 g Kohlenstoff entsprechen. Von der vermehrten Kohlenstoffausscheidung des Harns entfielen daher 0,8725 g Kohlenstoff (etwa 1,1343 g Fett entsprechend) auf Zersetzung stickstofffreien Materiales. In der Nachperiode wurden 1,8424 g Stickstoff (= 11,5150 g Eiweiss), entsprechend 6,172 g Kohlenstoff angesetzt. Die Kohlenstoffausscheidung durch den Harn war allerdings gegen die Vorperiode verringert, jedoch nicht in erfordertem Ausmaasse.

Alle drei Cretinen wiesen daher während der Einwirkung von Schild-

belle 94.

des Harns während der Schilddrüsenperiode.

Kreatinin				Xanthinbasen				C-Rest		$\frac{C}{N}$
absolut	pCt.	C-Gehalt absolut	C-Gehalt pCt. d. Gesammt-C	absolut	pCt.	C-Gehalt absolut	C-Gehalt pCt. d. Gesammt-C	absolut	pCt.	
0,4451	0,094	0,1656	2,879	0,0425	0,006	0,0168	0,282	2,9227	49,824	0,87
0,4832	0,061	0,1798	1,936	0,0276	0,003	0,0109	0,115	3,8215	41,038	0,67
0,2302	0,031	0,0856	0,858	0,0734	0,010	0,0290	0,294	4,7863	48,035	0,76
0,4189	0,052	0,1558	1,767	0,0415	0,054	0,0164	0,186	2,7222	30,636	0,57
0,1857	0,026	0,0691	1,134	0,0830	0,118	0,0328	0,527	1,4149	22,911	0,50

drüsentabletten eine Zersetzung von stickstofffreiem Gewebe auf, während der Eiweissverlust des Körpers nur bei Florian Gr. und Theresia Kr. (2. Periode) eine ausgesprochene war. Friedrich M. setzte in beiden Perioden und Theresia Kr. in der Nachperiode Eiweiss an.

Bei allen den vorstehenden Erörterungen wurde, wie ich ausdrücklich betonen muss, eine Aenderung des respiratorischen Stoffwechsels nicht in Betracht gezogen.

Der Stickstoffrest war bei Florian Gr. absolut während der Schilddrüsenperiode nur ein geringer (0,1584 gegen 1,5782 g), procentisch jedoch fast gleich mit der Vorperiode. Bei Friedrich M. und bei Theresia Kr. erhob sich jedoch der Stickstoffrest sowohl absolut als auch procentisch in beiden Perioden (um 97, resp. 72 pCt.). Der Kohlenstoffrest stieg während der Schilddrüsenperiode des Florian Gr. nur gering (um 21 pCt.), bei Friedrich M. besonders in der Nachperiode etwas erheblicher (um 28 pCt.) und bei Theresia Kr. nur in der Schilddrüsenperiode (um 26,6 pCt.), um in der Nachperiode (um 48 pCt.) zu sinken. Die Verhältnisszahl $\frac{C}{N}$ verhielt sich bei den drei Cretinen während der Schilddrüsenperiode ähnlich wie in den früheren. Florian Gr. wies auffallend hohe Zahlen auf (1,18, 1,01 und 0,90, im Durchschnitt der Stickstoff- und Kohlenstoffausscheidung 0,87), bei Friedrich M. stiegen dieselben, insbesondere in der Nachperiode, während das Mädchen Theresia Kr. ein Absinken dieser an und für sich niedrigen Zahl erkennen liess.

Der Phosphorsäurestoffwechsel während der Schilddrüsenperiode.

E. Roos (l. c.) fand zuerst beim Hunde eine bedeutende Mehrausscheidung von Phosphorsäure bei Zufuhr von Schilddrüsenpräparaten. Gleichzeitig constatirte auch ich (l. c. Centralbl. f. innere Med. 1895. No. 43 und 44) beim gesunden Menschen eine erhebliche Zunahme der Phosphorsäureexcretion unter dem Einfluss von Thyreoideapräparaten. Die Phosphorsäureausscheidung durch den Harn fiel zwar von durchschnittlich 3,1332 g auf 2,9317 g, somit um 0,2015 g = 6,4 pCt., dagegen stieg dieselbe in den Fäces von 1,8811 auf 2,3580 g pro die, somit um 0,4769 g = 20,2 pCt. Die anfangs positive Phosphorsäurebilanz wurde negativ und in 4 Tagen erlitt der Körper einen Verlust von 15,3239 g P_2O_5.

K. Bürger (l. c.), J. A. Andersson und P. Bergmann (l. c.), R. David (l. c.) und K. Georgiewsky (Ueber die Wirkung der Schilddrüsenpräparate auf den thierischen Organismus. Zeitschr. f. klin. Med. 1897. 33. Bd. S. 153) fanden auch im Harn, ohne Berücksichtigung der Fäces ein geringes Ansteigen der Phosphorsäureelimination. Canter (l. c.) beobachtete bei einer jungen Hündin bei Zufuhr von 20 g Schilddrüse während 10 Tagen ein durchschnittliches Ansteigen der Harnphosphate um 24 pCt. und bei Zufuhr von 36—40 g Schilddrüse pro die ein Ansteigen um fast 64 pCt. Eine ausgesprochene Beeinflussung des Phosphorsäurehaushaltes bei einem 25jährigen Patienten mit typisch entwickelter Akromegalie beobachtete weiterhin A. Schiff (l. c.) bei Darreichung von Schilddrüsentabletten. Die Gesammtphosphorsäureausscheidung erhöhte sich von 4,375 g der Vorperiode auf 4,929 g der Tablettenperiode, somit um 0,554 g = 11,2 pCt.

Ta-

Uebersicht des Phosphorstoffwechsels

Name der Versuchsperson	Periode	P_2O_5-Zufuhr	P_2O_5 im Harn	P_2O_5 im Koth	Gesammtausfuhr der P_2O_5
		während der ganzen Versuchsperiode			
Florian Gr.	V. Schilddrüsenperiode.	21,8798	13,8794	6,2140	20,0934
Friedrich M.	II. Schilddrüsenperiode.	27,7486	14,5110	9,4725	23,9835
	III. Nachperiode.	27,6348	14,2930	8,6035	22,8965
Theresia Kr.	II. Schilddrüsenperiode.	26,4966	15,3284	9,9235	25,2519
	III. Nachperiode.	26,3828	11,1108	14,3930	25,6613

Bei Myxödem konnte W. M. Ord und E. White (l. c.) einen deutlichen Einfluss der Schilddrüsenpräparate auf den P_2O_5-Stoffwechsel nicht constatiren. A. Schiff (l. c.) fand bei einem 37 jährigen Akromegalen mit Zeichen von Myxödem ein ausgesprochenes Emporschnellen der Phosphorsäureausfuhr durch den Harn um durchschnittlich 0,977 g = 22,9 pCt. A. Magnus Levy (l. c.) vermisste dagegen bei seinem Myxödemkranken einen Einfluss der Schilddrüsenmedication auf den Umsatz der Phosphorsäure. Derselbe stieg allerdings im Harn durchschnittlich etwas (um 0,09 g = 4,4 pCt.), fiel dagegen in den Fäces beinahe im gleichen Verhältniss. Allerdings wurde die P_2O_5-Zufuhr durch die Nahrung nicht bestimmt, sondern deren Zusammensetzung als gleichförmig angenommen.

Bei Morbus Basedowii konnte ich (l. c.) unter Schilddrüsentablettendarreichung bei einer 29 jährigen Patientin ein Ansteigen der Harnphosphorsäure um durchschnittlich 0,0727 g = 4,8 pCt. pro die erheben, dagegen steigerte sich die P_2O_5-Elimination durch die Fäces um etwa den 10fachen Betrag (von 0,3338 auf 3,4200 g P_2O_5 pro die), so dass die in der Vorperiode positive Phosphorsäurebilanz während der Thyreoideafütterung negativ wurde und innerhalb 5 Versuchstagen 17,5486 g P_2O_5 verloren gingen. Da der Stickstoff nur eine geringfügige Vermehrung erfuhr, schloss ich, dass keine stickstoff- und reichlich phosphorenthaltende organische Verbindung, sondern die Phosphorsäure selbst durch die Schilddrüsenmedication wesentlich beeinflusst werde. A. Magnus-Levy (l. c. Fussnote S. 290) vermisste jedoch diesen Einfluss der Schilddrüsenfütterung auf die Ausscheidung der Phosphorsäure bei Morbus Basedowii.

Bei Kropfkranken fand A. Irsai, B. Vas und G. Gara (l. c.) unter

belle 95.

während der Schilddrüsenperiode.

P_2O_5-Bilanz	P_2O_5-Zufuhr	P_2O_5 im Harn	P_2O_5 im Koth	Gesammt-ausfuhr	P_2O_5-Bilanz
in g	durchschnittlich pro die in g				
+ 1,7864	3,1256	1,9828	0,8877	2,8705	+ 0,2552
+ 3,7651	5,5497	2,9022	1,8945	4,7967	+ 0,7530
+ 4,7382	5,5270	2,8586	1,7207	4,5793	+ 0,9477
+ 1,2447	5,2993	3,0657	1,9847	5,0504	+ 0,2489
+ 0,7215	5,2766	2,2222	2,8786	5,1323	+ 0,1443

dem Einfluss von Thyreoideapräparaten ein Ansteigen der Phosphorsäureausfuhr durch den Harn um 4,7—5,6 pCt., ebenso M. Dinkler (l. c.) in zwei Versuchen um 4,9—12,3 pCt.

Der greise Cretin Florian Gr., wies auch während der Schilddrüsenperiode eine positive Phosphorsäurebilanz auf (Tab. 95). Die P_2O_5-Zufuhr war fast gleich gross wie in der Vorperiode (es entfielen 0,064 g P_2O_5 auf das Kilo Körpergewicht). Die durchschnittliche Ausscheidung der Phosphorsäure durch den Harn war etwas grösser (1,9828 g gegen 1,7671 g) und zwar um 0,2157 g = 10,88 pCt. pro die. Dagegen sank die Excretion der Phosphorsäure in den Fäces von 1,2273 auf 0,8877 g, somit um 0,3396 g = 27,67 pCt. Die Gesammtausfuhr war durchschnittlich täglich um 0,1239 g = 4,1 pCt. geringer als in der Vorperiode. Die Phosphorsäureausscheidung (siehe Tab. 96) vertheilte sich in ähnlicher Weise auf Harn und Koth wie in den früheren Perioden. Das Verhältniss $N : P_2O_5$ im Harn und Koth wurde in dieser Periode noch geringer (3,33, resp. 0,28), während derselbe in der Gesammtausscheidung ziemlich gleich blieb. Auch in dieser Periode wurde dem Versuchsindividuum wie in der vorhergehenden Periode täglich 5 g phosphorsaures Natron zugeführt.

Tabelle 96.

Verhältnisse der Phosphorsäureausscheidung während der Schilddrüsenperiode.

Name der Versuchsperson	Periode	N im Harn in g durchschnittlich pro die	P_2O_5 im Harn in g durchschnittlich pro die	Verhältniss $N:P_2O_5$ im Harn	P_2O_5-Ausscheidung in pCt. durch Harn	P_2O_5-Ausscheidung in pCt. durch Koth	Verhältniss $N : P_2O_5$ im Koth	Verhältniss $N : P_2O_5$ der Gesammtausscheidung
Florian Gr.	V. Schilddrüsenperiode.	6,5933	1,9828	3,33	69,07	30,93	0,35	2,40
Friedrich M.	II. Schilddrüsenperiode.	14,5123	2,9022	5,00	60,50	39,50	0,94	3,39
	III. Nachperiode.	14,3109	2,8586	5,00	62,42	37,58	0,83	3,44
Theresia Kr.	II. Schilddrüsenperiode.	14,9978	3,0657	4,89	60,70	39,30	0,84	3,29
	III. Nachperiode.	12,2577	2,2222	5,51	43,08	56,09	0,51	2,70

In den von Pfeiffer und mir (l. c.) durchgeführten Stoffwechselversuchen an normalen und an Paralysis agitans leidenden Greisen fand sich nur in einem Versuche (3.) eine um etwa 28 pCt. wachsende Phosphorsäureausscheidung unter dem Einflusse von Schilddrüsentabletten, während in den übrigen Versuchen eine Beeinflussung des P_2O_5-Stoff-

wechsels durch Thyreoideapräparate nicht zum Ausdruck kam. Es verhält sich somit der cretine Greis bezüglich seines P_2O_5-Stoffwechsels während der Schilddrüsenperiode ähnlich wie die normalen (resp. an Morb. Parkinson leidenden) Greise.

Die Phosphorsäurezufuhr bei Friedrich M. war in der 2. und 3. Periode nicht wesentlich geringer als in der Vorperiode. Die durchschnittliche Ausscheidung der P_2O_5 sank sowohl im Harn als im Kothe, insgesammt durchschnittlich um 0,5060 g = 9,95 pCt. Die Bilanz war positiv, es wurden (in der 3. Periode) durchschnittlich 0,3576 g P_2O_5 = 37,73 pCt. mehr retinirt als in der Normalperiode. Die Phosphorsäureausscheidung vertheilte sich auf Harn und Fäces in fast gleichem Verhältniss wie in der Vorperiode. Das Verhältniss N : P_2O_5 hob sich im Harn von 4,56 auf 5,00 und sank im Kothe von 0,95 auf 0,83. Dasselbe Verhältniss stellte sich in der Nahrungszufuhr auf 3,1 in der zweiten und 2,9 in der dritten Periode und betrug 1,2, resp. 0,6 in den im Körper retinirten Mengen von Stickstoff und Phosphorsäure. Es wurden somit in beiden Perioden mehr Phosphorsäure als Stickstoff im Körper zurückgehalten als der eingenommenen Nahrung entsprechen würde.

Der 3. Cretin, Theresia Kr., wies ebenfalls eine etwas geringere durchschnittliche Phosphorsäurezufuhr in der Schilddrüsenperiode auf wie das vorhergehende Individuum. Die Phosphorsäureelimination durch den Harn fiel von 2,9305 auf 2,2222, somit um 0,7083 g = 24,1 pCt., stieg jedoch im Kothe um 0,8258 g = 28,7 pCt., so dass die Gesammtausscheidung um 0,1490 g = 2,9 pCt. pro die grösser wurde. Die Phosphorsäurebilanz blieb positiv, fiel aber von 0,4417 auf 0,1443 g, somit um 0,2974 g = 67,3 pCt. gegen die Normalperiode. Die P_2O_5-Ausscheidung vertheilte sich in der 2. (Schilddrüsen-) Periode in ähnlicher Weise auf Harn und Koth wie in der Normalperiode. In der 3. Periode, welche sich der Schilddrüsenperiode unmittelbar anschloss, wurde dagegen mehr P_2O_5 durch den Koth (56,09 pCt.) als durch den Harn (43,08 pCt.) secernirt. Das Verhältniss N : P_2O_5 im Harn war in der 2. und 3. Periode höher als in der Vorperiode, sank dagegen deutlich im Kothe (von 0,85 auf 0,51). Auch in der Gesammtausscheidung war die Verhältnisszahl kleiner als während des unbeeinflussten Stoffwechsels (2,7 gegen 3,0). In der zweiten Periode war die Stickstoffbilanz negativ, die Phosphorsäurebilanz positiv, in der dritten Periode dagegen beide Bilanzen positiv. Das Verhältniss N : P_2O_5 in der zugeführten Nahrung der 3. Periode berechne ich mit 2,9, dagegen in der im Körper zurückgehaltenen Stickstoff- und Phosphorsäuremenge mit 12,8. Das Versuchindividuum verhielt sich somit ähnlich wie der Cretine Friedrich M., beide retinirten im Verhältniss mehr Phosphorsäure als Stickstoff.

Aus meinen Versuchen ergiebt sich, dass der Phosphorsäurestoffwechsel der Cretinen unter dem Einfluss von Schilddrüsenpräparaten nicht wesentlich alterirt wird. Die Cretinen verhalten sich somit bezüglich des Phosphorsäurestoffwechsels entgegengesetzt den Gesunden und an M. Basedow leidenden. Einen stricten Gegensatz gegen Myxödem-

kranke kann ich im Hinblick auf die wenigen, ungenauen und zum Theil in ihren Resultaten nicht übereinstimmenden Versuche an Myxödematösen nicht aufstellen. Vielleicht wäre beim Cretinismus eine Geneigtheit zur Phosphorsäureretention unter dem Einfluss von Thyreoideamedication anzunehmen. Die Mehrausscheidung von P_2O_5 im Harn Strumöser unter Einwirkung von Schilddrüsenpräparaten in den Versuchen von A. Jrsai, B. Vas und G. Gara (l. c.), ferner von M. Dinkler (l. c.) ist zu gering, um zum Gegensatze aufzufordern.

Der Stoffwechsel der alkalischen Erden unter dem Einfluss der Schilddrüsenfütterung.

Der Stoffwechsel der alkalischen Erden unter dem Einfluss von Schilddrüsenpräparaten fand bisher nur sehr geringe Beachtung. A. Magnus-Levy (l. c. Zeitschr. f. klin. Med. 33. Bd. S. 290) stellte in seinem Falle von Myxödem einen tief eingreifenden Einfluss der Schilddrüsenmedication auf den Umsatz der alkalischen Erden in Abrede. Wie aus Tabelle 97 ersichtlich, nahm die Kalkausscheidung in der Asche des Urins und Kothes in den Schilddrüsenperioden nur wenig zu (um 0,16 g = 8,1 pCt.). Es verringerte sich die Kalkexcretion durch den Urin bedeutend (um 0,101 g = 75,9 pCt.), nahm aber im Kothe zu (um 0,27 g = 14 pCt.). Magnus-Levy scheint sein eigenes Resultat der Kalkausscheidung (Tabelle 97) durch den Urin anzuzweifeln, da er zu denselben ein Fragezeichen setzt. Der Magnesiastoffwechsel zeigt dagegen in diesem Versuche keine wesentliche Aenderung. In einer Fussnote derselben Arbeit bemerkt Magnus-Levy, dass er einen Einfluss der Schilddrüsenfütterung auf die alkalischen Erden bei acutem M. Basedow vermisste.

Tabelle 97.

Versuch von Magnus-Levy.

Periode	CaO			MgO			P_2O_5		
	Urin	Koth	Summe	Urin	Koth	Summe	Urin	Koth	Summe
Vorperiode	0,133	1,66	1,80	0,05	0,16	0,21	1,92	1,36	3,28
1. Schilddrüsenperiode, 3 Tablett. pro die.	0,094	1,68	1,77	0,08	0,19	0,27	1,99	1,24	3,23
2. Schilddrüsenperiode, 3 Tablett. pro die.	0,032 ?	1,93	1,96	0,05	0,18	0,23	2,01	1,28	3,29

Die Gesammtausscheidung der alkalischen Erden durch den Harn (Tabelle 98) bei meinem greisen Cretin Florian Gr. zeigt in der Schilddrüsenperiode nur ein sehr geringes Ansteigen (um 0,0154 g = 7,57 pCt.). Die Kalkausscheidung hob sich im Urin um 0,097 g = 55 pCt. pro die, dagegen fiel die Magnesiaexcretion durchschnittlich täglich um 0,0826 g = 76,8 pCt. Der Urin wurde procentisch magnesiaarm, die Verhältniss-

zahlen $CaO : P_2O_5$ und $MgO : P_2O_5$ blieben fast gleich. Im Kothe (Tabelle 99) nahm die Ausscheidung der alkalischen Erden etwas ab (um 0,2464 g = 19,3 pCt. pro die); hieran betheiligten sich sowohl der Kalk (um 0,207 g = 18 pCt.), als auch die Magnesia (um 0,0394 g

Tabelle 98.

Uebersicht der Ausscheidung der alkalischen Erden durch den Harn während der Schilddrüsenperiode.

Name der Versuchsperson	Periode	P_2O_5	Gesammterden	CaO in g	CaO in pCt.	MgO in g	MgO i. pCt.	Verhältniss CaO : MgO	$Ca_3(PO_4)_2$	$Mg_2P_2O_7$	Verhältniss $CaO : P_2O_5$	Verhältniss $MgO : P_2O_5$
		im Harn durchschnittlich pro die										
Florian Gr.	V. Schilddrüsenperiode.	1,9828	0,2033	0,1784	0,03	0,0249	0,004	7,17	0,3291	0,0689	0,089	0,013
Friedrich M.	II. Schilddrüsenperiode.	2,9022	0,4678	0,2884	3,11	0,1794	1,93	1,563	0,5351	0,4954	0,099	0,062
	III. Nachperiode.	2,8586	0,1402	0,0293	0,004	0,1109	0,016	0,261	0,0538	0,3063	0,010	0,039
Theresia Kr.	II. Schilddrüsenperiode.	3,0657	0,6449	0,3653	0,048	0,2796	0,037	1,31	0,6340	0,7723	0,119	0,091
	III. Nachperiode.	2,2222	0,1215	0,0300	0,004	0,0915	0,014	0,328	0,0554	0,2530	0,013	0,041

Tabelle 99.

Uebersicht der Ausscheidung der alkalischen Erden durch den Koth während der Schilddrüsenperiode.

Name der Versuchsperson	Periode	P_2O_5	CaO in g	CaO in pCt.	MgO in g	MgO i. pCt.	Verhältniss CaO : MgO	$Ca_3(PO_4)_2$	$Mg_2P_2O_7$	Gesammterden	Verhältniss $CaO : P_2O_5$	Verhältniss $MgO : P_2O_5$
		im Kothe durchschnittlich pro die										
Florian Gr.	V. Schilddrüsenperiode.	0,8877	0,9140	3,20	0,1128	1,09	8,10	1,6863	0,3116	1,0268	1,03	0,13
Friedrich M.	II. Schilddrüsenperiode.	1,8945	3,2308	2,00	6,0272	4,75	0,54	5,9608	16,6460	9,2580	1,71	3,18
	III. Nachperiode.	1,7207	3,7598	3,95	0,0458	0,05	82,09	6,9368	0,1264	3,8056	2,19	0,003
Theresia Kr.	II. Schilddrüsenperiode.	1,9847	2,5333	1,30	1,1553	0,59	2,19	4,6739	3,1906	3,6886	1,28	0,58
	III. Nachperiode.	2,8786	3,7327	2,23	0,1377	0,08	27,11	6,8868	0,3802	3,8704	1,30	0,048

Tabelle 100.

Uebersicht der Gesammtausscheidung der alkalischen Erden durch Harn und Koth während der Schilddrüsenperiode.

Name der Versuchsperson	Periode	Gesammt-P_2O_5	Gesammt-CaO	Gesammt-MgO	Gesammt-erden	Verhältniss CaO : MgO	Verhältniss CaO : P_2O_5	Verhältniss MgO : P_2O_5	Verhältniss d. Gesammterden : Gesammt-P_2O_5	Vom Gesammt-CaO pCt. im Harn	Vom Gesammt-CaO pCt. im Koth	Vom Gesammt-MgO pCt. im Harn	Vom Gesammt-MgO pCt. im Koth
		im Harn + Koth durchschnittlich pro die											
Florian Gr.	V. Schilddrüsenperiode.	2,8705	1,0924	0,1377	1,2301	7,93	0,38	0,05	0,43	16,33	83,67	18,10	81,90
Friedrich M.	II. Schilddrüsenperiode.	4,7967	3,5192	6,2066	9,7258	0,57	0,73	1,29	2,03	8,19	91,81	2,89	97,11
	III. Nachperiode.	4,5793	3,7891	0,1567	3,9458	24,18	0,83	0,03	0,86	0,77	99,23	70,77	29,23
Theresia Kr.	II. Schilddrüsenperiode.	5,0504	2,8986	1,4349	4,3335	2,02	0,57	0,28	0,86	12,60	87,40	19,48	80,52
	III. Nachperiode.	5,1008	3,7627	0,2292	3,9919	16,42	0,74	0,04	0,78	0,80	99,20	39,92	60,08

= 25,9 pCt.). Der procentische Gehalt der Fäces an Kalk und Magnesia wurde geringer, das beiderseitige Verhältniss etwas grösser, ebenso die Verhältnisszahl CaO : P_2O_5. Die Gesammtausscheidung der alkalischen Erden (Tabelle 99 und 100) sank somit pro die um durchschnittlich 0,2310 g = 15,8 pCt.; hieran betheiligte sich der Kalk mit 0,1930 g = 13,2 pCt. und die Magnesia mit 0,0380 g = 2,6 pCt. Von dem secernirten Kalke wurde während der Schilddrüsenperiode eine etwas grössere Menge durch den Harn entfernt, während die Magnesiaausscheidung durch den Harn von 50 pCt. auf 18 pCt. herabsank und dementsprechend im Kothe stieg. Die Ausscheidung der gesammten Erdalkalien durch die Fäces änderte sich jedoch nur sehr gering, da in der 4. Periode 87,1 pCt., in der 5. (Schilddrüsen-) Periode aber 83,4 pCt. den Körper durch den Darm verliessen.

Friedrich M. schied im Harn bei fehlender P_2O_5-Excretion in der (2.) Schilddrüsenperiode etwas mehr alkalische Erden, doch in der unmittelbar anschliessenden Periode um durchschnittlich 0,1458 g = 51 pCt. pro die weniger aus. An dieser Minderexcretion war hauptsächlich der Kalk betheiligt. Derselbe sank von 0,2884 g auf 0,0293 g, somit um 89,8 pCt. durchschnittlich pro die. Allein auch die Magnesia verminderte sich nach kurzem Anstieg in der 2. Periode (um 0,0397 g = 22,1 pCt.) um 0,0685 g = 38,2 pCt. in der 3. Periode. Dementsprechend verringerte sich der Kalkgehalt des Urins von 3,11 auf 0,004 pCt., der Magnesiagehalt von 1,93 pCt. auf 0,016 pCt. und die

Verhältnisszahl CaO : MgO von 2,045 auf 0,261. In den Fäces stieg hingegen bei fallendem Phosphorsäuregehalt die Kalkausscheidung um 0,6284 = 16,7 pCt. durchschnittlich pro die, während die Magnesiaausscheidung nach einer bedeutenden Steigerung während der 2. Periode (um 3,3894 g = 56,2 pCt.) um 5,9814 g = 99,2 pCt. fiel. Der Kalkgehalt der Fäces stieg von 2,00 auf 3,95 pCt. und der Magnesiagehalt fiel von 4,75 auf 0,05 pCt. Auch die Verhältnisszahl CaO : MgO hob sich im Kothe von 0,54 auf 82,09. Die Ausscheidung der alkalischen Erden durch die Fäces erfuhr in der 2. Periode eine Steigerung um 3,4888 g = 37,7 pCt., fiel aber in der 3. Periode um 5,4524 g = 58,5 pCt. durchschnittlich pro die. Die Verhältnisszahl CaO : P_2O_5 im Kothe wurde etwas höher, dagegen fiel das Verhältniss MgO : P_2O_5 auf einen unscheinbaren Werth (0,003). Die Excretion der alkalischen Erden durch Harn und Koth stieg in der zweiten Periode um durchschnittlich 3,5309 g = 36,3 pCt., fiel aber in der dritten Periode um 5,7900 g = 59,5 pCt. bei sinkender Phosphorsäureausfuhr. Während jedoch die Kalkelimination durch die Fäces um 0,3717 g = 9,8 pCt. zunahm, sank die Magnesia um 6,0499 g = 97,5 pCt.

Die Ausscheidung der alkalischen Erden verhielt sich bei Theresia Kr. in ähnlicher Weise, wie bei dem früheren Versuchsindividuum. Die Phosphorsäureexcretion durch den Harn verringerte sich und die alkalischen Erden nahmen während der Schilddrüsenperiode durchschnittlich pro die um 0,1418 g = 22 pCt. zu, um in der Nachperiode, welche wohl noch unter Schilddrüsenwirkung stand, bedeutend abzunehmen (durchschnittlich um 0,5234 g und 81,1 pCt.). Diese Verminderung wurde, ebenso wie bei Friedrich M., hauptsächlich durch die verringerte Kalkexcretion verursacht. Der Kalk verschwand nahezu im Harne, er fiel von 0,3653 g durchschnittlich pro die auf 0,0300 g, somit um 0,3353 g = 91,8 pCt., während die Magnesia nach einer Steigerung in der 2. Periode (um 0,0867 g = 31 pCt.) durchschnittlich täglich von 0,2796 g auf 0,0915, somit um 0,1881 g = 67,2 pCt. in der 3. Periode sank. Der procentische Kalkgehalt des Harns verringerte sich um das 10fache und auch der Magnesiagehalt nahm ab. Die Verhältnisszahl CaO : MgO im Urin nahm stetig ab, auch das Verhältniss CaO:P_2O_5 und MgO : P_2O_5 wurde schliesslich minderwerthig. Im Kothe hob sich bei wachsender Phosphorsäureausscheidung die Kalkelimination (nach einem Sinken in der 2. Periode um 0,8522 g = 25,1 pCt.) um 1,1994 g = 32,1 pCt., während die Magnesiaausscheidung in der 2. Periode um 0,9014 g = 78 pCt. vermehrt und in der 3. Periode um 1,0176 g = 88,1 pCt. vermindert wurde. Der Procentgehalt des Kothes an Kalk steigerte sich, während der Magnesiagehalt kleiner wurde, so dass die gesammten alkalischen Erden in den Fäces nahezu in gleicher Menge ausgeschieden wurden (durchschnittliche Vermehrung derselben in der 3. Periode um fast 6 pCt.). Die Verhältnisszahl CaO : P_2O_5 im Kothe hielt sich auf gleicher Höhe, dagegen sank das Verhältniss MgO : P_2O_5 von 0,58 der 2. Periode auf 0,048 der 3. Periode. In der Gesammtausscheidung (Harn + Koth) dieser Cretinen stieg die Phosphorsäure um ein Geringes, während die alkalischen Erden

nach geringer Steigerung in der 2. Periode (um 0,1910 g = 4,4 pCt.) durchschnittlich pro die um 0,3416 g = 7,9 pCt. in der 3. Periode abnahmen. Die Kalkausscheidung hob sich um 0,8641 g = 23 pCt., während die Magnesiaausscheidung um 1,2057 g = 84 pCt. stieg. In gleicher Weise wie bei Friedrich M. erhöhte sich auch bei diesem Versuchsindividuum die Verhältnisszahl CaO : MgO in der Gesammtausscheidung der 3. Periode (von 2,02 auf 16,42, somit auf das achtfache des Werthes), während bei gleichbleibendem Verhältniss CaO : P_2O_5 die Verhältnisszahl MgO : P_2O_5 abfiel. Das Verhältniss der gesammten alkalischen Erden zur Gesammtphosphorsäureausscheidung verringerte sich nur unwesentlich.

Vom Kalke wurden während der 3. Periode nur sehr geringe Mengen (0,8 pCt.) durch den Harn eliminirt, während die Magnesiaexcretion keine wesentliche Aenderung erlitt.

Im Harne entfallen auf die alkalischen Erden [als $Ca_3(PO_4)_2$ und $Mg_3(PO_4)_2$ berechnet] bei Florian Gr. in der 5. Periode 0,1803 g P_2O_5, während thatsächlich 1,9828 g ausgeschieden wurden. Desgleichen:

bei Friedrich M.	II. Periode	2,6501 g	P_2O_5	gegen	2,9022 g
	III. „	0,1560 g	„	„	2,8586 g
bei Theresia Kr.	II. „	3,4206 g	„	„	3,0657 g
	III. „	0,1336 g	„	„	2,2222 g

Theresia Kr. schied in der 2. Periode um 10,4 pCt. weniger P_2O_5 durch den Harn aus, als den alkalischen Erden des Urins entsprach, während in der 3. Periode und bei den anderen Versuchsindividuen ein anderes Verhalten constatirt werden konnte. Bei Florian Gr. wurden 90,9 pCt., bei Friedrich M. in der 2. Periode 8,7 pCt., in der 3. Periode 94,5 pCt. und bei Theresia Kr. in der 3. Periode 94 pCt. mehr P_2O_5 eliminirt, als den alkalischen Erden entsprach, somit war ebenso wie in den Vorperioden nur ein kleiner Theil der Harnphosphorsäure an alkalische Erden gebunden.

Im Kothe entfielen auf die alkalischen Erden:

		P_2O_5	gegen	daher mehr um
bei Florian Gr.	V. Periode	0,9040 g	0,8877 g	1,8 pCt.
bei Friedrich M.	II. „	0,8612 g	1,8945 g	80,8 pCt.
	III. „	3,2323 g	1,7207 g	46,5 pCt.
bei Theresia Kr.	II. „	3,5081 g	1,9847 g	43,4 pCt.
	III. „	3,3181 g	2,8786 g	13,2 pCt.

In den Fäces wird somit, genau wie in den Vorperioden, durchgängig weniger Phosphorsäure ausgeschieden, als den alkalischen Erden entsprechen würde. Bei Florian Gr. ist der Unterschied nur ein geringer, dagegen bei Friedrich M. (2. Periode) sehr hoch.

In der Gesammtausscheidung entfallen auf die alkalischen Erden:

bei Florian Gr.	V. Periode	1,0863 g	P_2O_5	gegen	2,8705 g
bei Friedrich M.	II. „	10,3128 g	„	„	4,7967 g
	III. „	3,3883 g	„	„	4,5793 g
bei Theresia Kr.	II. „	4,1477 g	„	„	5,0504 g
	III. „	3,4518 g	„	„	5,1008 g

In der Gesammtausscheidung (durch Harn + Koth) eliminirte nur Friedrich M. in der 2. Periode um 53,2 pCt. weniger P_2O_5, als den alkalischen Erden entsprach. Die übrigen Versuchsindividuen schieden dagegen mehr Phosphorsäure aus, welche nicht an Erdalkalien gebunden war, und zwar:

Florian Gr.	V.	Periode um . . .	62,2 pCt.
Friedrich M.	III.	„ „ . . .	26,0 pCt.
Theresia Kr.	II.	„ „ . . .	17,9 pCt.
	III.	„ „ . . .	32,3 pCt.

Bei beiden jüngeren Cretinen ist unter Einfluss der Schilddrüsentabletten eine wesentliche Verringerung der Ausscheidung alkalischer Erden im Harn zu verzeichnen. Diese betrifft hauptsächlich den Kalk, dessen Excretion durch den Urin auf einen kleinen Bruchtheil beschränkt wurde, aber auch die Magnesiaausscheidung erfuhr wesentliche Herabminderung. Dagegen stieg die Kalkelimination in den Fäces bedeutend, so dass die Gesammtkalkausscheidung in der 3. Periode, welche sicher noch unter Wirkung der Schilddrüsenmedication stand, erhöht war. Die Magnesia war auch in den Fäces mit niedrigerem Gehalt vertreten, so dass die Gesammtmagnesiaausscheidung wesentliche Einbusse erfuhr. Die Gesammtausscheidung der alkalischen Erden war somit unter Einfluss der Schilddrüsentabletten eine niedrige.

Der Myxödematöse von Magnus-Levy (siehe Tabelle 97) verhielt sich ähnlich. In der 3. (Schilddrüsen-) Periode sank sowohl die Kalk- als Magnesiaausscheidung durch den Harn. Die Elimination des Kalks durch die Fäces wurde jedoch so gross, dass die Gesammtkalkausscheidung eine Erhöhung um 9,7 pCt. erfuhr. Die Magnesiagesammtexcretion verminderte sich um 14,8 pCt., so dass die Gesammterden um 6,8 pCt. vermehrt ausgeschieden wurden.

Die Kalkausscheidung bei meinen jugendlichen Cretinen scheint somit, ähnlich wie bei dem Myxödemkranken von Magnus-Levy, unter dem Einfluss des Schilddrüsenpräparates eine wesentliche Verschiebung zu erfahren. Dieselbe schwindet im Harn und steigert sich im Koth.

Unsere bisherigen Erfahrungen über die Ausscheidung der alkalischen Erden sind geringe, insbesondere ist nur in seltenen Fällen der Koth diesbezüglich untersucht worden.

Eine Verminderung der Erdphosphate bis zum vollständigen Verschwinden derselben im Urin constatirten Modica und Audenino (Arch. di psichiatria. 1901. fasc. III) bei Entfernung der vorderen Stirnwindungen des Gehirns. Jablonsky (Ueber die Einwirkung des Quecksilbers auf den thierischen Organismus. Inaug.-Diss. Berlin 1885), Biret (Influence de l'intoxication mercurielle aigue sur l'élimination de l'acide phosphorique et du calcium. Rev. de la Suisse rom. No. 3. p. 165. 1891), Klemperer (Ueber die Veränderungen der Nieren bei Sublimatvergiftung. Virchow's Arch. Bd. 118. S. 479) und J. v. Kóssa (Ueber die im Organismus künstlich erzeugbaren Verkalkungen. Ziegler's Beiträge zur pathol. Anat. 29. Bd. 2. Heft. 1901. S. 163) fanden, dass im Harn mittelst Sublimat (resp. Aloin) vergifteter Thiere die Menge

der Phosphorsäure, des Kalks und der Magnesia erheblich abnimmt, während der Kalkgehalt der Knochen und des Blutes bei Darreichung calcinificirender Mittel keine Aenderung erfährt. Daraus wurde geschlossen, dass die in Folge des Giftes erkrankte Niere die Gesammtmenge des in physiologischer Quantität mit dem Blute zugeführten Kalkes nicht mehr auszuscheiden vermag und dieser zurückgehaltene Kalk in den Kanälchen niedergeschlagen wird. Leider fehlt in diesen Versuchen die Untersuchung der Ausscheidung alkalischer Erden durch die Fäces. Auch die Analyse von L. Hirschberg (Ueber Kalkausausscheidung und Verkalkung. Inaug.-Diss. Breslau 1877. S. 28) zeigte eine Abnahme des Kalks im Harn atheromatöser Individuen. Die Versuche von H. Weiske (Ueber den Einfluss von kalk- oder phosphorsäurearmer Nahrung auf die Zusammensetzung der Knochen. Zeitschr. für Biologie. 7. Bd. 1871. S. 179 und S. 333) ergaben, dass eine Ziege mit fast vollständig kalkfreiem Futter ernährt, durch den Harn keinen Kalk, im Kothe nur wenig Kalk ausscheidet. Auch bei saurem Futter fällt nach Versuchen desselben Autors (Uebt anhaltende Aufnahme von sauren Mineralsalzen einen Einfluss auf die Zusammensetzung der Knochen aus? Die landwirthschaftlichen Versuchsstationen. Bd. 39. 1891. S. 17 und S. 241) der Kalkgehalt des Harns bei Kaninchen etwas, doch fehlt wiederum die Analyse der Fäces.

Um mich zu überzeugen, in wie weit Schilddrüsengewebe den Stoffwechsel der alkalischen Erden bei einem (mit Chorea minor behafteten) Knaben mit geringer Struma beeinflussen, stellte ich diesbezügliche Versuche an (siehe Tabelle 105). Da sich bei meinen jugendlichen Cretinen die Beeinflussung hauptsächlich im Harn ausdrückte, untersuchte ich nur den Gehalt an alkalischen Erden im Urin. Ich fand während der Schilddrüsenfütterung ein leichtes Ansteigen des durchschnittlichen Kalkgehaltes von 0,1344 g auf 0,1591 g CaO, somit um 0,0247 g = 15,5 pCt., während die Magnesia durchschnittlich von 0,1216 g auf 0,1180 g, somit um 0,0036 g = 3 pCt. fiel. Dieses Versuchsindividuum verhielt sich bezüglich seines Stoffwechsels keineswegs ähnlich demjenigen der jugendlichen Cretinen.

Schliesslich erwähne ich noch eine Arbeit von C. Parhon und J. Papinian (Note bezüglich der Wirkung der Thyreoidea und des Ovariums in der Assimilirung und Desassimilirung des Calciums. Romania medicala. 1904. No. 11 und 12, ref. Münch. med. Wochenschr. 1904. No. 27) aus jüngster Zeit, welche mir jedoch nur aus dem Referat bekannt ist. Die Verfasser behandelten eine 15jährige, hereditär syphilitische Patientin mit Hypothyreoidismus und zurückgebliebenem Wuchs mit frischer Schilddrüse ($1-1\frac{1}{2}$ g pro die). Das Körpergewicht hob sich nach 3 Monaten um 1530 g und die Körperlänge nahm um 4 cm zu. Bei dieser Patientin trat während der Schilddrüsenbehandlung eine auffallende Kalkretention ein. Die Calciumausscheidung betrug 0,450 g pro Liter und 0,405 pro die vor der Behandlung und einen Monat nach Beginn der Schilddrüsenfütterung 0,250 g pro Liter und 0,150 g pro die. Angaben über die Kalkausscheidung in den Fäces sind im Referate nicht enthalten.

Die Chlorausscheidung während der Schilddrüsenperiode.

Roos (l. c.) fand, dass die Schilddrüsensubstanz beim gesunden, bedeutender beim thyreoidectomirten Hunde eine Steigerung der Chlorausscheidung bewirkt. Ich (l. c.) stellte bei einem gesunden 30jährigen Manne und bei einer an Morb. Basedow leidenden Patientin ein analoges Verhalten unter dem Einfluss von Schilddrüsenpräparaten fest. Die NaCl-Ausscheidung wächst im Mittel beim Gesunden von 14,0 auf 18,7 g pro die, somit um 25,1 pCt. und bei der Basedowkranken von 6,8 auf 8,66 g, somit um 21,5 pCt. Auch die Thierversuche von H. Georgiewsky (l. c.) und Canter (l. c.) lieferten übereinstimmende Resultate. M. Dinkler (l. c.) fand bei einer gesunden Versuchsperson in der Thyreoideaperiode geringere NaCl-Werthe im Harn, bei einer zweiten dagegen ein Ansteigen um 21,2 pCt.

Die jugendlichen Kropfkranken von A. Jrsai, B. Vas und G. Gara (l. c.) wiesen während der Schilddrüsenfütterung ebenfalls ein geringes Ansteigen der NaCl-Ausscheidung im Harn und zwar um 9,1, resp. 6,4 pCt. auf. Ord und White (l. c.) vermissten bei Myxödematösen den Einfluss der Thyreoideapräparate auf die Chlorausscheidung. Bei Greisen, welche an Paralysis agitans litten, konnte Pfeiffer und ich (l. c.) einen Einfluss der Schilddrüseneinfuhr auf den Chlorstoffwechsel nicht bemerken.

Betrachte ich nunmehr die Resultate meiner Versuche (siehe Tabelle 101), so finde ich, dass die Chlorausscheidung bei Florian Gr. während der Schilddrüsenperiode keine merkliche Beeinflussung erfährt. Der NaCl-Gehalt des Harnes in der 5. Periode hob sich von 2,8493 g der 4. Periode auf 3,0716 g, somit um 0,2223 g = 7,2 pCt., war jedoch in der 3. (unbeeinflussten) Periode sogar etwas grösser (3,1848 g).

Tabelle 101.

Uebersicht der NaCl- und H_2SO_4-Ausscheidung während der Schilddrüsenperioden.

Name der Versuchsperson	Periode	NaCl in g	NaCl in pCt.	H_2SO_4 in g	H_2SO_4 in pCt.	H_2SO_4:N (N = 100)
		durchschnittlich pro die im Harn				
Florian Gr.	V. Schilddrüsenperiode.	3,0716	0,49	1,4924	0,24	22,6
Friedrich M.	II. Schilddrüsenperiode.	7,2236	0,78	2,7094	0,29	18,6
	III. Nachperiode.	5,6978	0,81	1,1688	0,17	8,2
Theresia Kr.	II. Schilddrüsenperiode.	6,5188	0,86	1,6470	0,22	11,0
	III. Nachperiode.	4,5772	0,69	1,0775	0,16	8,8

Der procentische NaCl-Gehalt des Urins war in der Schilddrüsenperiode ein sehr geringer (0,49 pCt.). Der cretine Greis verhält sich somit bezüglich seines Chlorstoffwechsels ähnlich wie die Greise der Versuche von Pfeiffer und mir.

Friedrich M. schied während der Schilddrüsenmedication (3. Periode) um 0,0791 g = 1,1 pCt. mehr NaCl durch den Harn aus als in der Vorperiode, doch sank die Ausscheidung in der unmittelbar anschliessenden Nachperiode, welche sicher noch unter dem Einfluss der Schilddrüse stand, bedeutend (um 1,5258 g = 21,1 pCt.). Völlig analog verhielt sich die Chlorexcretion durch den Urin bei Theresia Kr. Ein leichtes Ansteigen um 0,3528 g = 5,2 pCt. charakterisirte die 2. Periode, während in der 3. Periode die NaCl-Secretion um 1,9416 g = 29,7 pCt. fiel. Der procentische Gehalt des Urins an Kochsalz war in beiden Versuchen annähernd gleich.

Während sowohl die gesunden, als auch die schilddrüsenlosen (thyreoidektomirter Hund und Strumöse) und die an Morbus Basedowii leidenden Individuen bei Schilddrüsenfütterung eine deutliche Zunahme der NaCl-Ausscheidung durch den Urin, die Myxödematösen aber keine Beeinflussung, zeigen, bieten die jugendlichen Cretinen ein völlig entgegengesetztes Verhalten. Es kommt bei ihnen, bei alleiniger Berücksichtigung des Urins, zur ausgeprägten Chlorretention.

Die Schwefelsäureausscheidung während der Schilddrüsenperioden.

Die Schwefelsäureausscheidung unter dem Einflusse von Schilddrüsenmedication fand bisher nur sehr geringe Beachtung. Die Menge der durch den Harn ausgeschiedenen Schwefelsäure nahm in den Thierversuchen von K. Georgiewsky (l. c.) während Injection von Ochsenschilddrüsensaft zu (im Versuche No. 17 um etwa 42 pCt.). K. Bürger (l. c.) fand beim gesunden Menschen (Selbstversuch) während der Schilddrüsenperiode eine starke, mehrere Tage die Medication überdauernde Steigerung der Schwefelsäuresecretion (um etwa 29,2 pCt.). Bei den an Paralysis agitans kranken Greisen constatirte Pfeiffer und ich (l. c.) in zwei Versuchen ein deutliches Ansteigen der Schwefelsäureausfuhr im Harne (um 10,6, resp. 2,9 pCt.), während in einem dritten Versuche (durch geringere Eiweisszufuhr) eine Abnahme kenntlich war.

Florian Gr. bot in der Schilddrüsenperiode eine Zunahme der Schwefelsäureausfuhr (siehe Tab. 101) durch den Harn um 0,2799 g = 18,7 pCt. bei fast constantem procentischen H_2SO_4-Gehalt des Urins und etwas grösserer Verhältnisszahl $H_2SO_4 : N$, somit ein ähnliches Verhalten, wie bei den früher erwähnten Versuchen von Pfeiffer und mir.

Friedrich M. schied in der Schilddrüsenperiode um 1,0450 g = 38,6 pCt. mehr H_2SO_4 aus als im unbeeinflussten Zustande, doch sank die Ausscheidung in der 3. (wahrscheinlich unter Schilddrüseneinfluss stehenden) Periode um 1,5406 g = 56,8 pCt. Bei Theresia Kr. war die Schwefelsäureelimination unter Schilddrüsenfütterung deutlich herabgesetzt und zwar in der 2. Periode um 0,2317 g = 12,3 pCt. und in der 3. Periode um 0,8012 g = 42,6 pCt. Der procentische Gehalt des

Harns an Schwefelsäure sank in beiden Versuchen, ebenso die Verhältnisszahl $H_2SO_4 : N$ (von 11,7 auf 8,2, resp. 14,2 auf 8,8).

Die jugendlichen Cretinen verhielten sich daher bezüglich des Schwefelsäurestoffwechsels völlig entgegensetzt den Resultaten an gesunden Individuen, sie wiesen eine ausgesprochene Retention der Schwefelsäure auf.

Die Harnacidität während der Schilddrüsenfütterung.

Bei dem greisen Cretin Florian Gr. stieg in der Schilddrüsenperiode die Acidität des Harns (nach Freund-Lieblein) nur unwesentlich von 57,3 auf 65,7 (siehe Tab. 102). Ein auffallendes Verhalten constatirte

Tabelle 102.
Die Harnacidität während der Schilddrüsenperioden.

Name der Versuchsperson	Periode	Gesammt-P_2O_5	P_2O_5 des zweifachsauren Phosphates	P_2O_5 des einfachsauren Phosphates	Acidität des Harns in pCt.
Florian Gr.	V. Schilddrüsenperiode.	1,9828	1,1726	0,6119	65,7
Friedrich M.	II. Schilddrüsenperiode.	2,9022	2,4701	0,6081	80,3
	III. Nachperiode.	2,8586	2,7982	0,1088	96,4
Theresia Kr.	II. Schilddrüsenperiode.	3,0657	2,3505	0,5091	78,9
	III. Nachperiode.	2,2222	2,0676	0,1926	91,5

ich jedoch bei den jugendlichen Cretinen. Bei Friedrich M. war die durchschnittliche Acidität in der Vorperiode 58,0, erhob sich in der 2. (Schilddrüsen-) Periode auf 80,3 (63,9—96,8) und in der 3. Nachperiode, welche mit dem Aufhören der Schilddrüsendarreichung einsetzte, somit wohl noch unter der Wirkung des Thyreoideapräparates stand, auf 96,4 (94,6—98,2). In gleicher Weise stieg auch bei Theresia Kr. der Aciditätswerth des Harnes von durchschnittlich 54,5 auf 78,9 (58,2 bis 99,3) der zweiten und 91,5 (90,4—92,5) der dritten Periode. Die Aciditätswerthe dieser Versuche sind somit ganz aussergewöhnlich. Der grösste Theil der Gesammtphosphorsäure ist als zweifachsaures Phosphat im Urin enthalten. Für die Annahme, dass das Chlorbaryum in diesen Harnen nicht im Stande war das einfachsaure Phosphat auszufällen, ist kein Grund vorhanden. Die Ammoniakausscheidung ist im Harn während dieser Versuche keineswegs vermehrt. Sie fällt im Gegentheil in der zweiten Periode um 13,3 resp. 6,3 pCt., um sich in der dritten Periode nur unwesentlich (6,0 resp. 0,6 pCt.) zu erheben. Wenn auch der absolute Werth des Ammoniaks ebenso wenig wie das Verhältniss der Phosphate die thatsächliche Säurebildung im Körper anzeigt, so war

doch der Aciditätsgrad des Harnes in meinen Versuchen so überraschend, dass ich mich bemühte, nach dem Grunde dieser merkwürdigen Erscheinung zu suchen.

In der Literatur fand ich nur bei Arthur Süssmann (Beitrag zur Aciditätsbestimmung im Harn. Inaug.-Diss. Breslau 1896) ähnliche hohe Werthe. Eine 45jährige Frau (Gebauer, Versuch 6), welche an Diabetes mellitus litt, zeigte, wie Tab. 103 aufweist, analoge Verhältnisse. Es finden sich Aciditätswerthe bis 97,9 bei gleichzeitig fallenden Ammoniakwerthen. Eine Erklärung für dieses eigenthümliche Verhalten konnte Süssmann nicht erbringen.

Tabelle 103.

Versuch Süssmann's.

Harnmenge	Specif. Gewicht	Gesammt-P_2O_5	P_2O_5 des zweifach-sauren Phosphats	Acidität des Harns	Ammoniak
4500	1037	2,340	1,530	65,4	1,913
4500	1034	2,025	1,530	75,5	0,536
4500	1036	2,295	1,350	58,8	0,918
5400	1037	2,808	2,160	76,9	1,010
4200	1037	1,848	1,680	90,9	0,857
4100	1034	1,968	1,927	97,9	0,836
3900	1034	2,145	2,028	94,5	0,597
4600	1036	3,312	2,208	66,6	1,407
3400	1035	2,652	2,108	79,4	1,040
3950	1034	2,923	1,680	56,9	0,604
5000	1035	3,750	2,200	58,6	0,765

Da bei meinen jugendlichen Cretinen während der Schilddrüsendarreichung ein übereinstimmendes Ansteigen der Aciditätswerthe sich einstellte, musste ich die Medication hiefür verantwortlich machen. Versuche über das Verhalten der Acidität des Harnes bei schilddrüsenkranken Individuen, insbesondere unter gleichzeitiger Darreichung von Thyreoideapräparaten, fehlen meines Wissens bisher. Ich sah mich daher veranlasst, derartige Versuche an jugendlichen Individuen selbst anzustellen.

1. Versuch. Franz M., 9 Jahre alter Zögling, für sein Alter gut entwickelt. Zeichen von Rhachitis an Schädel und Knochen. Klonische Zuckungen, besonders an den Händen, welche stärker werden, sobald man sich mit dem Kranken beschäftigt. Dieselben stellten sich vor etwa 10 Tagen ein, als Patient Nachts von einem Kameraden im Schlafe gewürgt worden war. Hyperästhetische Zonen unterhalb der linken Mammilla, beiderseits am Bauche über der Leistengegend, ebenso am Rücken, etwa in Höhe des 10. Brustwirbeldornes, hart an der Wirbelsäule. Alle Sehnen- und Hautreflexe stark erhöht. Augenhintergrund frei. Erhebliche concentrische Einschränkung des Gesichtsfelds beiderseits. Die Organe der Brust und des Abdomens bieten objectiv normalen Befund. Harn klar, sauer, frei von pathologischen Bestandtheilen. Klinische Diagnose: Schreckneurose, Myoklonie.

Der Knabe erhielt täglich die gleiche Kost und vom 14.—29. No-

vember langsam ansteigend 3—6 Schilddrüsentabletten. Die Resultate der Harnanalyse sind in Tab. 104 vereinigt. Die durchschnittliche Harnmenge und das specifische Gewicht blieben annähernd gleich. Die Gesammtphosphorsäure stieg pro die durchschnittlich um 0,4598 g = 26,6 pCt. Die Acidität des Harnes blieb durch die Zufuhr von Schilddrüsentabletten im Durchschnitt völlig unbeeinflusst. Das Körpergewicht sank innerhalb von 16 Tagen um 2,7 kg. Die Pulszahl stieg von 84 auf 136 pro Minute. Gegen Ende des Versuches traten Diarrhoen auf und der Kranke erbrach einmal die Mittagsmahlzeit.

Tabelle 104.

Versuch Franz M.

Datum	Harnmenge	Specif. Gewicht	Gesammt-P_2O_5	P_2O_5 des zweifachsauren Phosphats	P_2O_5 des einfachsauren Phosphats	Acidität	Zahl der Schilddrüsentabletten	Körpergewicht kg	Anmerkung
10. November	1375	1013	1,3200	0,5459	0,7741	41,354	—	22,0	
11. „	1420	1015	1,1848	0,4819	0,7029	41,071	—	—	
12. „	1840	1013	1,4904	0,6017	0,8887	40,370	—	—	
13. „	1200	1017	1,4760	0,9108	0,5652	61,707	—	—	
14. „	1400	1014	1,6800	1,0276	0,6524	61,167	3	23,4	
15. „	1650	1015	2,2110	0,9950	1,2160	45,000	4	23,3	
16. „	1770	1014	2,4603	1,2071	1,2532	49,064	4	22,2	Harn trübe, weisses Sediment. Kein Eiweiss.
17. „	1300	1015	1,8200	0,4199	1,4001	23,071	4	22,1	
18. „	1430	1015	2,5311	1,2269	1,3042	48,475	4	22,5	
19. „	2020	1013	1,9998	0,9413	1,0585	47,070	4	22,5	
20. „	1750	1017	1,4350	0.7052	0,7298	49,146	5	22,2	
21. „	780	1013	1,2958	0,7209	0,5749	55,603	6	20,8	Patient hat sehr wenig getrunken.
22 „	1640	1014	2,0992	0,9381	1,1611	44,687	6	21,0	
23. „	1500	1015	1,6050	0,3240	1,2810	20,187	6	21.0	Harn trübe, weisser Niederschlag.
24. „	1440	1014	1,5264	0,8374	0,6890	55,189	6	20,6	
25. „	1450	1015	1,7400	0,9381	0,8019	53,917	6	21,0	
26. „	1460	1015	1,5330	0,9242	0,6088	60,286	6	20,5	
27. „	870	1018	1,3311	0,7908	0,5403	59,412	6	20,3	Patient erbricht.
28. „	1200	1016	1,4640	0,7536	0,7104	51,475	6	21,0	
29. „	1980	1012	0,9108	0,2376	0,6732	26,087	6	20,7	4 diarrhoische Stühle.
Mittel der schilddrüsenfreien Zeit	1460	1014	1,3678	0,6351	0,7327	46,125	—	—	
Mittel der Schilddrüsenperiode	1480	1015	1,7276	0,8117	0,9159	46,865	—	—	

2. Versuch. Rudolf A., 9 Jahre alter Volksschüler. Leidet seit mehreren Jahren an Chorea minor mit wechselnder Intensität. Für sein Alter schlecht entwickeltes Kind. Geringe parenchymatöse Struma. Brust- und Bauchorgane normal. Haut- und Sehnenreflexe gesteigert. Harn hellgelb, leicht getrübt, sauer, frei von fremden Bestandtheilen.

Bereits 8 Tage vor Beginn des Versuches erhält der Knabe die

Ta
Versuch

Datum	Harnmenge	Spec. Gew.	Gesammt-P_2O_5	P_2O_5 des zweifachsauren Phosphats	P_2O_5 des einfachsauren Phosphats	Acidität	$Mg_2P_2O_7$
1. Februar	1200	1012	1,0548	0,3420	0,7128	32,42	0,2928
2. "	930	1017	0,7626	0,0772	0,6854	10,12	0,3497
3. "	840	1017	1,1693	0,6149	0,5544	52,59	0,3490
4. "	740	1022	1,2358	0,7458	0,4900	60,36	0,3515
5. "	900	1016	1,1376	0,4392	0,6984	38,61	—
6. "	—	—	—	—	—	—	—
7. "	1020	1016	1,5412	1,0241	0,5171	66,44	0,3906
8. "	850	1019	1,4016	0,7794	0,6222	55,61	0,3680
9. "	1080	1020	1,4396	0,8499	0,5897	59,04	—
10. "	940	1015	1,0584	0,6890	0,3694	65,10	0,3459
11. "	1230	1016	1,4944	0,8228	0,6716	55,06	—
12. "	1000	1015	1,1852	0,8022	0,3830	67,68	—
13. "	1100	1017	1,2496	0,7546	0,4950	60,39	0,4009
14. "	1220	1020	1,7348	1,1504	0,5844	66,32	—
15. "	720	1020	1,2226	0,7337	0,4889	60,01	0,2722
16. "	—	—	—	—	—	—	—
17. "	800	1022	1,6672	1,1072	0,5600	66,41	—
18. "	640	1020	1,0931	0,7750	0,3181	70,90	0,1779
Mittel der Normalperiode	930	1017	1,0556	0,4450	0,6106	38,87	0,3357
Mittel der Schilddrüsenperiode	960	1018	1,3521	0,8274	0,5247	60,96	0,3259

gleiche Nahrung, wie während desselben. Ich zog in diesem Falle auch die Ausscheidung der alkalischen Erden in das Bereich der Untersuchung (Tab. 105). In meinen Versuchen an Cretinen fand ich, wie bereits früher erwähnt, eine durchaus geänderte Ausscheidung der alkalischen Erden, die sich durch fast vollständiges Verschwinden des Kalks im Harn ausprägte. Ich berücksichtigte deshalb in diesem Versuche auch nur die Excretion durch den Urin. In der Zeit vom 5.—18. Februar erhielt der Knabe langsam ansteigend 3—6 Schilddrüsentabletten. Die Harnmenge und das specifische Gewicht änderten sich innerhalb der Thyreoideaperiode nicht wesentlich. Die Gesammtphosphorsäure stieg pro die durchschnittlich um 0,2965 g = 21,9 pCt., und zwar insbesondere der Antheil derselben, welcher dem zweifachsauren Phosphat entsprach, während derjenige des einfachsauren Phosphates abfiel. Die Acidität des Harnes hob sich aus diesem Grunde von durchschnittlich 38,87 auf 60,96, somit um fast 63,8 pCt. Die Ausfuhr der Gesammterden steigerte sich um durchschnittlich 0,0211 g = 7,6 pCt., hieran betheiligte sich der Kalk mit 0,0247 g = 15,5 pCt. (der CaO-Ausfuhr), während die Magnesia um 0,0036 g = 2,9 pCt. sank. Das Verhältniss CaO : MgO erhöhte sich um etwa 18 pCt. Das Körpergewicht sank während der Schilddrüsenfütterung innerhalb 17 Tagen um 2,7 kg, auch die Pulszahl erhöhte sich etwas.

belle 105.

Rudolf A.

$Ca_3(PO_4)_2$	CaO	MgO	Gesammt-erden	Verhältniss CaO : MgO	Zahl der Schilddrüsen-tabletten	Körper-gewicht kg	Anmerkung.
0,2458	0,1332	0,1062	0,2394	1,25	—	20,5	
0,2094	0,1135	0,1265	0,2400	0,90	—	—	
0,2315	0,1255	0,1264	0,2519	0,99	—	—	
0,3052	0,1654	0,1273	0,2927	1,30	—	—	
—	—	—	—	—	3	21,2	
—	—	—	—	—	3	21,1	Harn zum Theil verschüttet.
0,2371	0,1285	0,1413	0,2698	0,91	4	21,4	
0,1802	0,0977	0,1334	0,2311	0,73	4	21,4	
—	—	—	—	—	5	21,6	
0,2895	0,1570	0,1250	0,2820	1,26	5	20,7	
—	—	—	—	—	5	20,6	Pat. hat ein Stück rothgefärbten Lebkuchen gegessen. Der Harn ist deutlich nach Eosin gefärbt.
—	—	—	—	—	6	20,5	
0,4433	0,2403	0,1452	0,3855	1,65	6	20,6	Harn noch immer eosingefärbt.
—	—	—	—	—	6	20,5	
0,2650	0,1436	0,0986	0,2422	1,46	6	20,4	
—	—	—	—	—	6	20,3	Harn verschüttet.
—	—	—	—	—	6	20,0	
0,3466	0,1878	0,0643	0,2521	2,92	6	19,8	
0,2480	0,1344	0,1216	0,2560	1,10	—	—	
0,2936	0,1591	0,1180	0,2771	1,35	—	—	

In beiden Versuchen stieg die P_2O_5-Ausscheidung durch den Harn während der Schilddrüsenperiode erheblich, nur die Acidität verhielt sich nicht gleichartig. Im ersten Versuch blieb dieselbe unbeeinflusst, während bei dem zweiten strumösen Knaben die Acidität des Urins sich um mehr als 60 pCt. steigerte. Allein so hohe Zahlen, wie bei den jugendlichen Cretinen wurden in diesem Falle vermisst.

3. Versuch. Endlich untersuchte ich noch den Harn eines etwa 40jährigen Beamten, welcher an Myxödem litt. Derselbe erhielt durch 14 Tage je zwei Schilddrüsentabletten. Sämmtliche Krankheitssymptome schwanden nach dieser Medication vollständig. Am 10. Tage der Thyreoideamedication wurde der Harn untersucht und in 100 ccm desselben 0,156 g Gesammt-P_2O_5 nachgewiesen. Diese vertheilte sich auf 0,0776 g der einfachsauren Phosphate und 0,0784 g der zweifachsauren Phosphate, so dass die Acidität 50,26 betrug. Die Acidität des Harns zeigte somit während der Schilddrüsendarreichung einen völlig normalen Werth.

Schilddrüsenpräparate riefen beim greisen Cretin nur eine geringe Steigerung der Harnacidität hervor, bei den jugendlichen dagegen abnorm hohe Werthe. Bei dem älteren Myxödematösen fand ich ebenso wie bei einem Knaben, dessen Schilddrüse nicht erkrankt war, unter Thyreoideazufuhr normale Aciditätswerthe. Nur der strumöse Knabe

wies eine bedeutende Steigerung der Acidität auf, doch hielt sich dieselbe innerhalb normaler Werthe. Die Folgerung, dass die Thyreoideapräparate bei schilddrüsenkranken jugendlichen Individuen (Strumösen, insbesondere aber Cretinen) die Acidität des Harnes steigern, ist wohl kaum von der Hand zu weisen. Der Ammoniakgehalt des Urins ist nicht gesteigert, gleichzeitig sinkt auch die Ausscheidung der alkalischen Erden durch den Harn. Der gesteigerte Fettzerfall während der Schilddrüsenperiode legt den Gedanken nahe, dass die Acidose durch die sauren Producte des intermediären Fettstoffwechsels hervorgerufen sein könnte. Unerklärt bleibt dann allerdings, warum Ammoniak nicht zur Neutralisation herangezogen wurde (F. Steinitz, Ueber den alimentären Einfluss des Fettes auf die normale Ammoniakausscheidung. Centralbl. f. innere Medic. 1904. No. 3). In wie weit specifische Eiweisskörper der Schilddrüse, Thyreoglobulin und das phosphorhaltige Nucleoproteid (Ad. Oswald, Die Eiweisskörper der Schilddrüse. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 27. S. 14, und: Zur Kenntniss des Thyreoglobulins. Ebendaselbst. Bd. 32. S. 121) hiebei eine Rolle spielen, müsste erst erwiesen werden.

Beim normalen Individuum kommt die geradezu colossale Zunahme der Acidität ohne gleichzeitige Ammoniakzunahme bei Darreichung von Schilddrüsenpräparaten nicht zu Stande. Dem Cretinismus scheint dieser auffallende Befund jedoch ebenfalls nicht eigenthümlich zu sein, da derselbe, wie ein Versuch von Magnus-Levy (l. c.) zeigt, auch bei Myxödem vorkommt. Allerdings vermisste ich die gleiche Erscheinung bei einem Fall von Myxödem (3. Versuch), doch handelte es sich hier nur um eine forme fruste des Myxödems.

Zusammenfassung der Resultate der Stoffwechselversuche an Cretinen bei Schilddrüsenbehandlung.

Eine kurze Uebersicht meiner gewonnenen Resultate über den Stoffwechsel Cretiner während der Schilddrüsenfütterung ergiebt folgende Thatsachen:

Die Diurese der Cretinen wird durch Schilddrüsenfütterung gesteigert. Die Stickstoffausfuhr ist nicht wesentlich erhöht, es erfolgt keine bedeutendere Eiweisseinschmelzung, das Körpergewicht sinkt aber, so dass der Gewichtsverlust dem Zerfall stickstofffreier Substanzen zuzuschreiben ist, wie auch der vermehrte Kohlenstoffverlust anzeigt. Die Cretinen verhalten sich speciell im Stickstoffstoffwechsel unter Schilddrüsendarreichung somit anscheinend anders wie die Myxödemkranken, eher ähnlich wie die an Morb. Basedow leidenden Individuen. Trotzdem besteht bezüglich des Stickstoffstoffwechsels vielleicht kein principieller Gegensatz zwischen Myxödem und Cretinismus, sondern man könnte schliessen, dass der Cretinismus schon hinter dem Myxödem liegt. Das geht auch daraus hervor, dass der älteste Cretine sich am unähnlichsten dem Myxödem gegenüber verhält. Die Harnstoffausscheidung wird nur wenig beeinflusst. Die Harnsäureausfuhr steigt beim Greise, sinkt bei den jüngeren Cretinen, um jedoch auch bei diesen später anzusteigen. Die

Kreatininelimination ist beim Greise erhöht, bei den jüngeren Individuen erniedrigt. Die Xanthinbasen werden vermehrt ausgeschieden, während die Ammoniakwerthe im Harne sinken. Der Phosphorsäurestoffwechsel wird durch Schilddrüsendarreichung nicht wesentlich alterirt, eher ist eine Retention der Phosphorsäure anzunehmen. Die Erdalkalienausscheidung verringert sich, besonders der Kalk nimmt im Harne bis auf einen Bruchtheil ab, steigt jedoch in den Fäces. Chlor und Schwefelsäure werden im Körper während der Thyreoideaperiode zurückgehalten. Das Chlor verhält sich somit entgegengesetzt, wie beim Gesunden, M. Basedow- und Myxödemkranken. Eine enorme Steigerung der Acidität des Harns, besonders bei den jüngeren Cretinen, ist bei Schilddrüsenfütterung zu beobachten.

Von grosser Wichtigkeit wäre noch die Beantwortung der Frage, ob andere Drüsen des thierischen Organismus sich ähnlich in ihrer Beziehung auf den Stoffwechsel verhalten wie die Schilddrüse.

Zahlreiche Versuche beziehen sich auf das Verhalten der Ovarien. Curàtulo und Tarulli (Einfluss der Abtragung der Eierstöcke auf den Stoffwechsel. Centralbl. f. Physiol. 1895, Centralbl. f. Gynäk. 1895, On the influence of the removal of the ovaries on metabolism. Edinburgh med. Journ. 1895, La secretion interne delle ovarie. Roma 1896), Falk (Ein Beitrag zur Kenntniss des Stoffwechsels nach Entfernung der Ovarien. Arch. f. Gynäk. Bd. 58), Popiel (Przyzynek do badan na kastracya wustroju kobiecym. Panniętnik Towarzystwa lekarskiego Warszawskiego. 1897. Tom. 93), Mossé und Oulié (Compt. rend. soc. biol. Bd. 51), Berger (Beitrag zur Frage der Castration und deren Folgezuständen. Inaug.-Diss. Greifswald 1901) und Neumann und Vas (Ueber den Einfluss der Ovarienpräparate auf den Stoffwechsel. Monatsschr. f. Geburtshülfe und Gynäk. Bd. 15. Ergänzungsheft) konnten eine grössere Stickstoffausscheidung vor und nach der Castration nicht nachweisen. Eine Verringerung der Stickstoffausscheidung fand Pinzani (Arch. di ostetr. e ginecol. 1898) bei Hunden und Mathes (Ueber die Einwirkung des Oophorins auf den Stoffwechsel von Frauen mit und ohne Ovarien. Monatsschr. f. Geburtsh. und Gynäk. Bd. 18. Heft 2) an Frauen nach der Castration. Löwy und Richter (Sexualfunction und Stoffwechsel. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abtheil. Supplement 1899, und: Zur Frage nach dem Einfluss der Castration auf den Stoffwechsel. Centralbl. f. Phys. Bd. 16. S. 449) beobachteten eine Verringerung des Sauerstoffconsums nach Castration, während Lüthje (Ueber die Castration und ihre Folgen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 48. Bd. S. 184) diesen Befund negirt. Nach Curàtulo und Tarulli (l. c.) sank die Phosphorsäure im Harn von Hunden nach Castration auf die Hälfte des ursprünglichen Werthes. Pinzani (l. c.), Neumann und Vas (l. c.) constatirten nach Castration nur sehr geringe Verminderung der Phosphorsäure und der Kalkmengen im Harn und Stuhl, Mossé und Oulié (l. c.) eine schwache Vermehrung, Berger (l. c.), Schulz und Falk (Phosphorsäureausscheidung nach Castration. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 27 und Falk, Ein Beitrag zur Kenntniss des Stoffwechsels nach Entfernung der Ovarien. Arch. f. Gynäk. Bd. 58)

keinen wesentlichen Unterschied. Mathes (l. c.) fand hingegen eine beträchtliche Vermehrung des Kalks und der Magnesia, besonders im Kothe, während die Phosphorsäure sich unwesentlich verminderte. Nach Neumann (Weitere Untersuchungen über die Stoffwechselverhältnisse etc. Arch. f. Gynäk. Bd. 51 und: Ueber die Verhältnisse der Kalk-, Magnesia- und Phosphorsäureausscheidung bei Osteomalacie. Ungar. Arch. f. Med. 1894. Jahrg. 3), Schuchardt (Quantitative Bestimmung von Kalk-, Magnesia- und Phosphorsäureausscheidung etc. Inaug.-Diss. Würzburg 1897) und Denecke (Ueber das Verhalten der Kalk- und Phosphorsäureausscheidung etc. Inaug.-Diss. Würzburg 1896) kommt es nach der Castration von Osteomalacischen zu einer länger währenden Retention der Phosphorsäure und der alkalischen Erden. Senator (Zur Kenntniss der Osteomalacie und Organtherapie. Berlin. klin. Wochenschr. 1897. No. 6) ermittelte bei osteomalacischen Frauen nach Darreichung von Oophorinpräparaten eine Vermehrung des ausgeschiedenen Stickstoffs, des Kalks und der Phosphorsäure. v. Korczynski (Zwei Stoffwechselversuche bei Osteomalacie. Centralbl. f. Stoffwechsel- und Verdauungskrankh. 1902. No. 3 und: Zur Kenntniss des Stoffwechsels bei Osteomalacie. Wiener med. Presse. 1902. No. 23) fand bei zwei osteomalacischen Frauen nach Fütterung mit Ovarialtabletten keine ausgesprochene Beeinflussung des Stickstoffstoffwechsels, aber andauernde positive Bilanz der Phosphorsäure (vor und nach Darreichung des Präparates). In einem Versuche bestand deutliche Vermehrung der Gesammtphosphorsäure, besonders im Koth, im anderen Versuche geringe Verminderung. Die Kalkbilanz war im ersten Versuch vor Verabreichung der Ovarialtabletten positiv und wurde nachher negativ, während die Gesammtkalkausscheidung sich vermehrte (sinkende Ausfuhr im Harn, steigende in den Fäces). Im zweiten Versuche, welcher fast durchgehends negative Kalkbilanz aufwies, wurde ein ähnliches Verhalten vermisst. Das Verhältniss der Ausscheidung der Phosphorsäure und des Kalks durch Harn und Koth war wechselnd. Dalché und Lépinois (Opothérapie ovarienne. Bull. de thérap. Tom. 143. pag. 40) fanden in 6 Fällen nach Verabreichung von Ovarienextract per os eine vermehrte Diurese, Vermehrung des Harnstoffs, der Harnsäure und der Phosphorsäure im Harn. Neumann und Vas (l. c.) erzielten durch Verfütterung von Oophorintabletten am Hunde keine, dagegen bei Injection des Ovarialsaftes beträchtliche Steigerung der Stickstoffausfuhr. Sowohl Kalk als auch Phosphorsäure wurden vor und nach der Castration unter dem Einfluss des Oophorins (besonders im Koth) vermehrt ausgeschieden. Mossé und Oulié (l. c.) fanden nach Oophoringaben im Harn ihrer castrirten Versuchsthiere eine Verminderung der Phosphorsäure, welche nach der Castration vermehrt ausgeschieden worden war. In den Versuchen von Mathes (l. c.) constatirt man eine vermehrte Diurese unter Oophorintabletten (3 mal täglich 5 Tabletten). Vor der Castration wiesen die Frauen bei Darreichung des Präparates verminderte N-, CaO- und MgO-Ausscheidung auf. Die Phosphorsäure ist in einem Versuche vermindert, im zweiten vermehrt und die Acidität des Harnes im ersten Fall fast unbeeinflusst, im zweiten vermehrt. Nach der Castration wird N, MgO und P_2O_5 vermehrt aus-

geschieden, die Kalksecretion ist in einem Versuche vermehrt, im anderen vermindert und die Acidität des Harnes bei sehr niederen Werthen etwas gesteigert (32,3 auf 43,01, resp. 33,0 auf 39,5). C. Parhon und J. Papinian (Note bezüglich der Wirkung der Thyreoidea und des Ovariums in der Assimilirung des Calciums. Romànie medicala. 1904. No. 11 und 12, ref. Münch. med. Wochenschr. 1904. No. 27) fanden bei einer Patientin mit „Ovarialdeficit" durch Verabreichung von Ovarialtabletten ausser Besserung dieser Symptome auch eine erhebliche Vermehrung des ausgeschiedenen Calciums. Vor der Behandlung wurde 0,54 g pro die, nach derselben nur 0,20 g mit dem Urin ausgeschieden.

Schliesslich möchte ich noch die Versuche von A. Schiff (Hypophysis und Thyreoidea und ihre Einwirkung auf den menschlichen Stoffwechsel. Wien. klin. Wochenschr. 1897. No. 12) erwähnen, in welchen ein Patient mit Akromegalie und Zeichen von Myxödem mit Hypophysistabletten gefüttert wurde. Die Stickstoffausscheidung wurde nicht beeinflusst, dagegen die Phosphorsäureausfuhr (besonders im Koth) um etwa 16 pCt. gesteigert. Ein ähnliches Verhalten wurde auch bei einem Patienten mit Paralysis agitans beobachtet (P_2O_5-Anstieg um 25 pCt.).

Ein übereinstimmender Einfluss der Thyreoidea und ihrer Präparate im Vergleiche zu anderen Drüsen mit innerer Sekretion auf den Stoffwechsel besteht nach den angeführten Versuchen nicht.

Anhang.

Analytische Belege.

I. Stoffwechselversuch Florian Gr.

A. Nahrung.

1. Milch. Sämmtliche Werthe (siehe Tabelle 106) stellen Mittel aus Doppelbestimmungen dar.

2. Gries (aus Weizen). Mittel aus je 3 Bestimmungen. Trockenrückstand 87,19 pCt. In 1 g Trockensubstanz 0,0155 g N und 0,0050 g P_2O_5. In der Tagesmenge von 30 g = 0,4054 g N und 0,1309 g P_2O_5.

3. Semmel (Weizenbrot). Mittel aus 3 Analysen. Eine Semmel hat ein Durchschnittsgewicht von 100 g. Trockenrückstand 76,43 pCt. 1 g Trockensubstanz enthält 0,0178 g N und 0,0059 g P_2O_5, 1 Semmel daher 1,3635 g N und 0,4562 g P_2O_5.

4. Braten. Mittel aus 3 Analysen:

a) 1. Stück vom 23. bis 30. März. Trockenrückstand 34,20 pCt. 1 g gewichtsconstanter Braten entspricht 2,9561 g nativem und enthält durchschnittlich 0,1442 g N. In 100 g frischem Braten ist daher 4,8780 g N enthalten. Eine zweite Probe zeigt einen Trockenrückstand von 35,74 pCt. 1 g gewichtsconstanter Braten entspricht daher 2,7974 g nativem und enthält 0,0186 g P_2O_5. In 100 g frischem Braten sind somit 0,6649 g P_2O_5 enthalten.

b) 2. Stück vom 31. März bis 5. April. Trockenrückstand 37,30 pCt. 1 g gewichtsconstanter Braten entspricht 2,6811 g nativem und enthält 0,0150 g N. 100 g nativer Braten enthalten daher 5,5947 g N. Eine zweite Probe hat 37,13 pCt.

Tabelle 106.

Analyse der Milch.

Datum	N in g		P_2O_5 in g	
	auf Hundert	für den Tag	auf Hundert	für den Tag
23.—24. März	0,5110	2,5550	0,0900	0,4500
25.—27. „	0,5810	2,9050	0,1000	0,5000
28.—30. „	0,5635	2.8175	0,0800	0,4000
31. März bis 2. April	0,5460	2,7300	0,0800	0,4000
3.—5. April	0,5040	2,5200	0,0600	0,3000
6. „	0,5530	2,7650	0,0850	0,4250
22.—23. Juli	0,4095	2,2523	0,1800	0,9900
24.—25. „	0,4620	2,5410	0,1900	0,0450
26.—27. „	0,3955	2,1753	0,1750	0,9625
28.—29. „	0,4223	2,3229	0,1800	0,9900
30.—31. „	0,4305	2,3678	0,1700	0,9350
1.—2. August	0,4200	2,3100	0,1850	1,0175
3.—4. „	0,3815	2,0983	0,1600	0,8800
5.—6. „	0,5040	2.6720	0,1650	0,9075
7.—8. „	0,3640	2,0020	0,1600	0,8800

Trockenrückstand. 1 g gewichtsconstanter Braten entspricht daher 2,6927 g nativem und enthält 0,0211 g P_2O_5, somit 100 g nativer Braten 0,7836 g P_2O_5.

c) 3. Stück vom 6. April. Trockenrückstand 36,09 pCt. 1 g gewichtsconstanter Braten entspricht 2,7710 g nativem und enthält 0,1427 g N, daher 100 g 5,1498 g N. Eine zweite Probe hat 35,54 pCt. Trockenrückstand. 1 g gewichtsconstanter Braten entspricht 2,8138 g nativem und enthält 0,0193 g P_2O_5, somit 100 g = 2,8138 g P_2O_5.

5. Einbrennsuppe. 5 ccm derselben enthalten im Durchschnitt von 3 Analysen 0,0066 g N und 0,003 g P_2O_5. In der Tagesmenge von 250 ccm sind daher 4,6554 g N und 0,1500 g P_2O_5 enthalten.

6. Thee. Bereitet aus 3 g Thee auf 250 ccm Wasser. 5 ccm derselben enthalten im Durchschnitt von 3 Analysen 0,0061 pCt. N und 0,0427 pCt. P_2O_5. In der Tagesmenge von 250 ccm Thee sind daher 0,0308 g N und 0,1067 g P_2O_5 enthalten.

7. Wein. 3 Analysen mit je 5 ccm angestellt ergeben 0,0052 g N und 0,0427 pCt. P_2O_5. In der Tagesmenge von 125 ccm Wein sind daher 0,0131 g N und 0,0533 g P_2O_5 enthalten.

8. Schilddrüsentabletten. Im Mittel mehrerer Analysen, zu welchen stets mehrere Tabletten verwendet wurden, fand sich in 1 Tablette 0,0105 g N und 0,0013 g P_2O_5.

B. Fäces.

1. Periode (23.—30. März). Der gesammte feuchte Koth wiegt 197 g; nach der Trocknung am Wasserbade 60 g. Trockenrückstand 26,63 pCt. 1 g Trockensubstanz entspricht 1,1435 g lufttrockenem Kothe und enthält im Durchschnitt von 3 Analysen 0,0626 g N. Der gesammte native Koth enthält 3,2846 g N, somit entfällt auf einen Tag 0,4106 g N.

Von einer zweiten Probe entspricht 1 g Trockensubstanz 1,1469 g lufttrockenen Kothes und enthält 0,0242 g P_2O_5. Der gesammte native Koth enthält daher 1,2669 g P_2O_5, so dass auf den Tag 0,1584 g P_2O_5 entfällt.

2. Periode (31. März bis 6. April). Der gesammte feuchte Koth wiegt 126 g, lufttrocken 52 g. Trockenrückstand 35,91 pCt. 1 g Trockensubstanz entspricht

1,1493 g lufttrockenem Kothe und enthält 0,0442 g N. Der gesammte native Koth enthält 1,9999 g N, somit entfällt auf einen Tag 0,2857 g N.

Von einer zweiten Probe entspricht 1 g Trockensubstanz 1,1686 g lufttrockenem Koth und enthält 0,0722 g P_2O_5. Der gesammte native Koth enthält 3,2127 g P_2O_5. Es entfällt daher auf einen Tag 0,4589 g P_2O_5.

3. Periode (22.—28. Juli). Der gesammte native Koth wiegt 114 g, lufttrocken 53 g. Trockenrückstand 39,73 pCt. 1 g Trockensubstanz entspricht 1,1211 g lufttrockenem Koth und enthält 0,0541 g N. Im gesammten nativen Koth 2,5576 g N, somit entfällt auf einen Tag 0,3654 g N.

Von einer zweiten Probe entspricht 1 g Trockensubstanz 1,1109 g lufttrockenem Koth und enthält 0,0986 g P_2O_5. Im gesammten nativen Koth sind 4,9742 g enthalten, so dass auf einen Tag 0,7106 g P_2O_5 entfällt. In 1 g gewichtsconstantem Koth fand ich ferner durchschnittlich 0,1138 g CaO, somit 0,7756 g CaO oder 1,4590 g $Ca_3(PO_4)_2$ pro die. 1 g Trockensubstanz enthielt weiterhin 0,0430 g $Mg_2P_2O_7$, entsprechend 0,2931 g $Mg_2P_2O_7$ oder 0,1061 g MgO pro die. Endlich fand ich noch in 1 g gewichtsconstantem Koth 0,0080 g Sand, so dass auf einen Tag 0,0545 g Sand entfallen.

4. Periode (29.—31. Juli). Der gesammte native Koth wiegt 64 g, lufttrocken 27 g. Trockensubstanz 38,77 pCt. 1 g Trockensubstanz entspricht 1,0880 g lufttrockenem Koth und enthält durchschnittlich 0,0416 g N. Im gesammten nativen Koth ist 1,0323 g N enthalten, somit entfällt pro die 0,3441 g N.

Von einer zweiten Probe entspricht 1 g Trockensubstanz 1,0919 g lufttrockenem Koth und enthält 0,1489 g P_2O_5. Auf den gesammten nativen Koth entfällt daher 3,6819 g und pro die 1,2273 g P_2O_5. In 1 g Trockensubstanz findet sich 0,1360 g CaO, somit 1,1210 g CaO oder 2,0682 g $Ca_3(PO_4)_2$ pro die. 1 g gewichtsconstanter Koth enthält weiters 0,0510 g $Mg_2P_2O_7$, so dass auf einen Tag 0,4204 g $Mg_2P_2O_7$ oder 0,1522 g MgO entfällt. In 1 g Trockensubstanz lässt sich endlich 0,0252 g Sand nachweisen; der Koth eines Tages enthält daher 0,2077 g Sand.

5. Periode (1.—7. August). Der gesammte feuchte Koth wiegt 200 g, auf dem Wasserbad getrocknet 45 g. Trockenrückstand 20,73 pCt. 1 g Trockensubstanz entspricht 1,0853 g lufttrockenem Koth und enthält durchschnittlich 0,0526 g N. Im gesammten nativen Koth sind daher 2,1810 g enthalten, so dass auf einen Tag 0,3116 g N entfällt.

Von einer zweiten Probe entspricht 1 g Trockensubstanz 1,0906 g lufttrockenem Koth und enthält im Mittel von 3 Analysen 0,1506 g P_2O_5. Der gesammte native Koth enthält daher 6,2140 g, so dass 0,8877 g P_2O_5 auf den Tag entfällt. In 1 g Trockensubstanz findet sich 0,1543 g CaO, somit 0,9140 g Ca oder 1,6863 g $Ca_3(PO_4)_2$ im Koth eines Tages. 1 g gewichtsconstanter Koth enthält 0,0526 g $Mg_2P_2O_7$, so dass auf einen Tag 0,3116 g $Mg_2P_2O_7$ oder 0,1128 g MgO entfällt. In 1 g Trockensubstanz lässt sich schliesslich 0,0158 g Sand nachweisen; der Koth eines Tages enthält daher 0,0936 g Sand.

C. Erbrochenes.

Der Kranke erbrach am 6. April (2. Periode) 14 g. Auf dem Wasserbade getrocknet wog dieses 6 g. Trockenrückstand 35,57 pCt. 1 g Trockensubstanz entspricht 1,20498 g nativem Erbrochenen und enthält im Durchschnitt von 3 Analysen 0,0262 g N. Die gesammte Menge enthält daher 0,1305 g N.

Von einer 2. Probe entspricht 1 g Trockenrückstand 1,2243 g lufttrockener Substanz und enthält durchschnittlich 0,00529 g P_2O_5. In der Gesammtmenge sind somit 0,0259 g P_2O_5 enthalten.

II. Stoffwechselversuche an jugendlichen Cretinen.

A. Nahrung.

1. Milch. Sämmtliche Werthe (siehe Tab. 107) stellen Mittel aus gut übereinstimmenden Doppelbestimmungen dar.

Tabelle 107.
Analyse der Milch.

Datum	N in g		P_2O_5 in g	
	auf Hundert	für den Tag	auf Hundert	für den Tag
11.—12. December	0,5950	8,9250	0,1000	1,5000
13.—14. „	0,5770	8,6625	0,0800	1,2000
15.—16. „	0,5390	8,0850	0,1000	1,5000
17.—18. „	0,5950	8,9250	0,0800	1,2000
19. „	0,5530	8,2950	0,0700	1,0500
7.— 9. Februar	0,5600	8,4000	0,1100	1,6500
10.—11. „	0,5670	8,5000	0,0600	0,9000

2. Braten:

a) 1. Stück vom 11. bis 16. December. Trockenrückstand 37,28 pCt. 1 g Trockensubstanz entspricht 2,6823 g nativem Braten und enthält 0,1408 g N. In der Tagesration von 100 g ist deshalb 5,2500 g N enthalten. Bei einer zweiten Probe entsprach 1 g gewichtsconstanter Braten 2,9593 g nativem und enthielt durchschnittlich 0,0198 g P_2O_5. 100 g Braten enthalten daher 0,6691 g P_2O_5.

b) 2. Stück vom 17. bis 19. December. Trockenrückstand 39,61 pCt. 1 g gewichtsconstanter Braten entspricht 2,5248 g nativem und enthält 0,1491 g N. In der Tagesration von 100 g sind 5,9054 g N enthalten. Bei einer zweiten Probe entspricht 1 g Trockenrückstand 2,5674 g nativem Braten und enthält 0,0173 g P_2O_5. In 100 g sind daher 0,6738 g P_2O_5 enthalten.

c) 3. Stück vom 7. bis 11. Februar. Trockenrückstand 32,85 pCt. 1 g Trockensubstanz entspricht 3,0444 g nativem Braten und enthält 0,1479 g N. In der Tagesration von 100 g sind 4,8548 g N enthalten. Bei einer zweiten Probe entspricht 1 g gewichtsconstanter Braten 3,0497 g nativem und enthält 0,0190 g P_2O_5. In 100 g Braten sind daher 0,6231 g P_2O_5 enthalten.

3. Gries. Siehe vorhergehenden Versuch. 25 g enthalten 0,3378 g N und 0,1048 g P_2O_5.

4. Semmel. Trockenrückstand 76,43 pCt. 1 g Trockensubstanz enthält 0,0178 g N und 0,0065 g P_2O_5. 1 Semmel im Durchschnittsgewicht von 100 g enthält daher 1,3636 g N und 0,5007 g P_2O_5.

5. Schilddrüsentabletten, wie im vorhergehenden Versuch.

B. Fäces.

Stoffwechselversuch an Friedrich M.

I. Periode (11.—14. December). Der gesammte feuchte Koth wiegt 902 g, auf dem Wasserbad getrocknet 149 g. Trockenrückstand 13,69. 1 g zur Gewichtsconstanz getrocknet entspricht 1,2062 g lufttrockenem Koth und enthält 0,0613 g N. Im gesammten Koth ist daher 7,5722 g N enthalten, so dass auf einen Tag 1,8930 g N entfällt.

Von einer zweiten Probe entspricht 1 g Trockensubstanz 1,1985 g lufttrockenem

Koth und enthält im Durchschnitt 0,0638 g P_2O_5. Der gesammte native Koth enthält 7,9317 g, auf einen Tag entfällt 1,9829 g P_2O_5. 1 g Trockensubstanz enthält weiterhin 0,1014 g CaO, der Gesammtkoth 12,5258 g CaO. Die Ausscheidung pro die beträgt 3,1314 g CaO oder 5,7774 g $Ca_3(PO_4)_2$. In 1 g Trockensubstanz werden 0,2359 g $Mg_2P_2O_7$ nachgewiesen. Der Gesammtkoth enthält daher 29,1403 g; pro die entfallen 7,2851 g $Mg_2P_2O_7$ oder 2,6378 g MgO. 1 g gewichtsconstanter Koth enthält 0,0053 g Sand; auf den Tag entfällt daher 0,1637 g Sand.

II. Periode (vom 15.—19. December). Der gesammte feuchte Koth wiegt 634 g, am Wasserbade getrocknet 161 g. Trockenrückstand 23,66. 1 g Trockensubstanz entspricht 1,0734 g lufttrockenem Koth und enthält 0,0424 g N. Die gesammte Kothmenge enthält daher 8,8944 g, so dass auf einen Tag 1,7789 g N entfällt.

Von einer zweiten Probe entspricht 1 g Trockensubstanz 1,0844 g lufttrockenem Koth und enthält 0,0638 g P_2O_5. Die gesammte Kothmenge enthält 9,4723 g, auf einen Tag entfällt 1,8945 g P_2O_5. 1 g Trockensubstanz enthält 0,1077 g CaO, die gesammte Kothmenge 16,1539 g, der Koth eines Tages 3,2308 g CaO oder 5,9608 g $Ca_3(PO_4)_2$. In 1 g Trockensubstanz findet sich 0,5549 g $Mg_2P_2O_7$, im Gesammtkoth 83,2298 g; auf einen Tag entfällt daher 16,6460 g $Mg_2P_2O_7$ oder 6,0272 g MgO. 1 g Trockensubstanz enthält endlich 0,0143 g Sand, die Tagesmenge Koth 0,4290 g Sand.

III. Periode (vom 7.—11. Februar). Der gesammte feuchte Koth wiegt 476 g, am Wasserbad getrocknet 159 g. Trockenrückstand 28,26 pCt. 1 g Trockensubstanz entspricht 1,1824 g lufttrockenem Koth und enthält 0,0523 g N, die gesammte Kothmenge 7,1270 g, pro Tag entfällt daher 1,4254 g N.

Von einer zweiten Probe entspricht 1 g Trockensubstanz 1,1933 g lufttrockenem Koth und enthält 0,0652 g P_2O_5. Die gesammte Kothmenge enthält daher 8,6037 g, so dass auf einen Tag 1,7207 g P_2O_5 entfällt. 1 g Trockensubstanz enthält 0,1398 g CaO, die gesammte Kothmenge 18,7992 g CaO. Der Kothmenge eines Tages entspricht daher ein Gehalt von 3,7598 g CaO oder 6,9368 g $Ca_3(PO_4)_2$. In 1 g Trockensubstanz findet sich 0,0047 g $Mg_2P_2O_7$, in der gesammten Kothmenge 0,6320 g. Auf einen Tag entfällt 0,1264 g $Mg_2P_2O_7$ oder 0,0458 g MgO. 1 g Trockensubstanz enthält 0,0160 g Sand. Auf den Tag entfällt daher 0,4303 g Sand.

Stoffwechselversuch an Theresia Kr.

I. Periode (11.—14. December). Der gesammte feuchte Koth wiegt 662 g; auf dem Wasserbad getrocknet 134 g. Trockenrückstand 17,30 pCt. 1 g Trockensubstanz entspricht 1,1706 g lufttrockenem Koth und enthält 0,0612 g N. In der gesammten Kothmenge 7,0056 g, so dass auf den Tag 1,7514 g N entfällt.

Von einer zweiten Probe entspricht 1 g Trockensubstanz 1,1701 g lufttrockenem Koth und enthält 0,0717 g P_2O_5. Die gesammte Kothmenge enthält daher 8,2111 g P_2O_5, pro die entfällt 2,0528 g P_2O_5. 1 g Trockensubstanz enthält 0,1183 g CaO, die gesammte Kothmenge 13,5419 g, so dass auf den Tag 3,3855 g CaO oder 6,2462 g $Ca_3(PO_4)_2$ entfällt. In 1 g Trockensubstanz findet sich 0,0245 g $Mg_2P_2O_7$ und in der gesammten Kothmenge 2,8045 g. Der Koth eines Tages enthält daher 0,7011 g $Mg_2P_2O_7$ oder 0,2539 g MgO. 1 g gewichtsconstanter Koth enthält 0,0166 g Sand, somit der Tageskoth 0,4750 g Sand.

II. Periode (15.—19. December). Der gesammte feuchte Koth wiegt 972 g, auf dem Wasserbad getrocknet 152 g. Trockenrückstand 13,27 pCt. 1 g Trockensubstanz entspricht 1,1781 g lufttrockenem Koth und enthält durchschnittlich 0,0643 g N. Die gesammte Kothmenge enthält 8,2961 g, so dass auf einen Tag 1,6592 g N entfällt.

In einer zweiten Probe entspricht 1 g gewichtsconstanter Koth 1,1748 g lufttrockenem Koth und enthält im Mittel von 3 Analysen 0,0767 g P_2O_5. Die gesammte Kothmenge enthält 9,9237 g, so dass auf einen Tag 1,9847 g P_2O_5 entfällt. 1 g Trockensubstanz enthält 0,0979 g CaO und die gesammte Kothmenge 12,6667 g, so

dass auf einen Tag 2,5333 g CaO oder 4,6739 g $Ca_3(PO_4)_2$ entfällt. In 1 g Trockensubstanz findet man durchschnittlich 0,1233 g $Mg_2P_2O_7$, daher in der gesammten Kothmenge 15,9530 g, so dass auf einen Tag 3,1906 g $Mg_2P_2O_7$ oder 1,1553 g MgO entfällt. In 1 g gewichtsconstantem Koth findet sich endlich 0,0083 g Sand, somit pro die 0,2148 g Sand.

III. Periode (7.—11. Februar). Der gesammte feuchte Koth wiegt 837 g, auf dem Wasserbad getrocknet 164 g. Trockenrückstand 16,24 pCt. 1 g Trockensubstanz entspricht 1,2067 g lufttrockenem Koth und enthält 0,0545 g N, die gesammte Kothmenge 7,4070, so dass auf den Tag 1,4814 g N entfällt.

Von einer zweiten Probe entspricht 1 g gewichtsconstanter Koth 1,2021 g lufttrockenem und enthält 0,1055 g P_2O_5. Die gesammte Kothmenge enthält 14,3931 g, so dass auf den Tag 2,8786 g P_2O_5 entfällt. 1 g Trockensubstanz enthält 0,1368 g CaO, die gesammte Kothmenge 18,6633 g. Pro die entfällt daher 3,7327 g CaO oder 6,8868 g $Ca_3(PO_4)_2$. 1 g Trockensubstanz enthält weiters 0,0140 g $Mg_2P_2O_7$ und die gesammte Kothmenge 1,9010 g. Dem Koth eines Tages entspricht daher 0,3802 g $Mg_2P_2O_7$ oder 0,1377 g MgO. 1 g Trockensubstanz enthält endlich 0,0123 g Sand. Im Kothe eines Tages findet sich daher 0,3356 g Sand.

C. Erbrochenes.

Die Cretine Theresia Kr. erbrach am 10. Februar 14 g. Am Wasserbad getrocknet ergab sich ein Gewicht von 12 g. Trockenrückstand 64,66 pCt. 1 g Trockensubstanz entspricht 1,3258 g lufttrockenem Koth und enthält im Mittel von je 3 Analysen 0,0543 g N und 0,0174 g P_2O_5. Die gesammten erbrochenen Massen enthalten daher 0,4915 g N und 0,1575 g P_2O_5.

XXI.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Zur Herzwirkung des Camphers.

Von

R. Gottlieb.

(Mit 2 Figuren im Text.)

Seitdem die Versuche von Heubner[1]), sowie die gleichzeitigen Versuche von Binz und Baum[2]) die ersten experimentellen Feststellungen über die Herzwirkung des Camphers erbracht haben, ist die Einwirkung des Camphers auf das Froschherz Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen, aus denen einwandsfrei hervorgeht, dass das Mittel in passender Dosirung die Energie der Herzcontractionen zu steigern vermag. Insbesondere wird der Campher durch seine Einwirkung auf eine vorher herabgesetzte Herzthätigkeit als Herzmittel gekennzeichnet. So wird der Muscarinstillstand des Froschherzens durch Campher aufgehoben (Harnack und Witkowski[3]); die durch Chloralhydrat abgeschwächten Contractionen werden wieder verstärkt und die Arbeitsleistung des Herzens wird unter diesen Bedingungen in eclatanter Weise gehoben, wie dies neuerdings Böhme[4]) im hiesigen Institute näher verfolgt hat. Wird das Herz durch Chloralhydrat zum Stillstand gebracht, so kann es durch Campher wieder zu erneuten regelmässigen und kräftigen Schlägen angeregt werden. Diese Aufhebung des Lähmungsstillstandes beruht auf einer erregenden Wirkung des Camphers auf die reizerzeugenden Apparate im Herzen, wie dies Harnack und Witkowski und neuerdings Böhme erwiesen haben.

Nicht so eindeutig sind die Ergebnisse am Warmblüterherzen. Die Beobachtungen am Blutdruck höherer Versuchsthiere haben bisher noch keine völlig sicheren Beweise für eine Verstärkung der Herzthätigkeit durch Campher erbracht und die Untersuchungen Winterberg's[5]) am

---

1) Heubner, Archiv zur Heilkunde. Bd. XI. S. 334. 1870.

2) J. Baum, Centralbl. f. d. Wissensch. S. 467. 1870.

3) Harnack und Witkowski, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. V. S. 401. 1876.

4) A. Böhme, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. LII. S. 346. 1905.

5) H. Winterberg, Pflüger's Archiv f. d. gesammte Physiolog. Bd. XCIV. S. 455. 1903.

isolirten, künstlich durchbluteten Herzen führten den Autor sogar zu dem Schlusse, jede günstige Wirkung des Camphers auf die Herzthätigkeit in Abrede zu stellen. Dagegen konnte Seligmann[1]) neuerdings im hiesigen Institute zeigen, dass das Mittel in einzelnen Fällen eine deutliche Verstärkung der Contractionen des überlebenden Katzenherzens hervorzurufen vermag; dieser Erfolg ist aber keineswegs regelmässig.

Einen weiteren Beitrag zur Campherwirkung erbrachte Seligmann durch die Beobachtung, dass der Campher am überlebenden Katzenherzen das Flimmern aufhebt. Fast in allen Versuchen (über 30 an der Zahl) wurde die stürmische und völlig uncoordinirte Contraction der Muskelgeflechte an heftig flimmernden Herzen alsbald nach der Durchleitung ihrer Coronargefässe mit campherhaltigem Blute aufgehoben und die Herzen prompt zu regelmässigem und kräftigem Schlagen gebracht. Damit ist die Beeinflussung gewisser für die Coordination des Herzschlags wesentlicher Apparate durch den Campher erwiesen. Während ferner das überlebende und mit campherfreiem Blute gespeiste Herz durch directe Reizung mit Inductionsströmen von genügender Stärke sogleich zu dauerndem oder wenigstens zu minutenlangem Flimmern gebracht wird, bewirkt nach Durchleitung campherhaltigen Blutes die gleiche Stromstärke an gleicher Stelle nur noch so lange Flimmern als die Elektroden angelegt bleiben.

Weitere Versuche mussten darüber entscheiden, ob sich auch am lebenden Herzen eine ähnliche Beeinflussung der bei der Coordination wirksamen Elemente durch den Campher nachweisen lässt. Die folgende Notiz soll diese Ergänzung der Beobachtungen Seligmann's bringen.

Für die Versuche konnte nur eine Thierart in Betracht kommen, bei der die Ventrikel, falls sich nicht ein ganz besonderer gegentheiliger Einfluss geltend macht, nach Reizung mit dem Inductionsstrom stets dauernd flimmern und, einmal in Flimmern verfallen, flimmernd absterben. Nur dann, wenn ein spontaner Wiederbeginn der Contractionen in den Versuchen ausgeschlossen war, konnte ein abweichendes Verhalten des Herzens unter Campherwirkung hervortreten. Für das Herz ausgewachsener[2]) Hunde trifft dies bekanntlich zu, während Kaninchen- und auch Katzenherzen einige Zeit nach dem Ende der elektrischen Reizung wieder rhythmisch zu schlagen beginnen. Kronecker[3]) hat von etwa 200 flimmernden Hundeherzen keines sich wieder erholen sehen. Zur sicheren Auslösung dieses bis zum Herztode andauernden Flimmerns genügt eine einmalige Reizung mit einem Inductionsstrom von etwa 400 Ein-

1) E. Seligmann, Archiv f. experiment. Pathol. und Pharmakolog. Bd. LII. S. 333. 1905.

2) Die Herzen neugeborener Hunde zeigen eine grössere Widerstandsfähigkeit gegen die Faradisation, so dass sie auch unter normalen Bedingungen wieder zum rhythmischen Schlagen kommen können. (Gley, Soc. de biologie. 1891. p. 108 und Archives de physiologie. 1891. III. p. 735.)

3) H. Kronecker, Zeitschr. f. Biolog. Bd. XVI. S. 529. 1896. (Auf S. 21 der Abhandlung.)

heiten, der etwa 2—3 Secunden lang an der wirksamsten Stelle am Ende des oberen Drittels der vorderen Coronararterie einwirkt.

Wenn das im Kreislauf schlagende Herz bereits in Flimmern verfallen ist, so ist wenig Aussicht auf Erfolg vorhanden, das Flimmern durch Campher wieder aufzuheben; denn das flimmernde Herz erzeugt keinen Aortendruck mehr und unterbricht dadurch seinen Coronarkreislauf. Wenn sich das Herz selbst ernährt, wird das Campherblut deshalb selbst bei intravenöser Einführung gar nicht in ausreichendem Maasse zum Herzen gelangen, während bei der Durchströmung des überlebenden Herzens das campherhaltige Blut auch während des Flimmerns einwirken konnte.

Dagegen kann am schlagenden Herzen untersucht werden, ob dasselbe unter dem Einfluss vorher gegebenen Camphers nicht oder wenigstens schwerer in dauerndes Flimmern zu versetzen ist, wie ein normales. Ich verglich mit dieser Versuchsanordnung die Widerstandsfähigkeit, die das Hundeherz nach vorangehender Campherzufuhr gegen den Inductionsstrom zeigt, mit der normalen Reaction auf den gleichen Reiz.[1])

Unter Vermeidung von Blutungen wurde der Thorax in Aethernarkose in der Medianlinie geöffnet, das Herz nach Eröffnung des Pericards blossgelegt und die Carotis mit dem Kymographion verbunden. Nach Abklingen der Aethernarkose erhielten die Hunde 2—3 ccm 1proc. Campherlösung pro Kilogramm, in 40proc. Alkohol gelöst, allmälig intravenös injicirt; bei der nicht allzu langsamen Injection solcher Gaben sank der Blutdruck regelmässig etwas ab, das Herz schlug aber in den meisten Fällen kräftig und regelmässig fort. Nun wurden an der vorderen Coronararterie etwa am Uebergange des ersten zum zweiten Drittel ihres Verlaufes die Elektroden eines Inductionsschlittens angelegt, der mit einem gut wirksamen Leclanché-Element bespannt war. Der Strom wurde in einer Intensität von 500 Einheiten mindestens zwei bis drei Secunden lang applicirt. Der Ausfall des Versuchs war in allen Fällen (7 Versuche) ein eindeutiger; das Hundeherz flimmerte nach der Campherzuführung niemals auf die erste Reizung hin dauernd. Während der Reizung trat Flimmern ein; dasselbe überdauerte aber die Anlagerung der Elektroden nur wenige Secunden und alsbald setzte das Herz wieder mit einer kräftigen Contraction zu rhythmischen Schlägen ein.

Es versteht sich von selbst, dass ich mich auch in eigenen Controlversuchen davon überzeugte, dass das gleiche Vorgehen unter den von mir bei der Faradisation eingehaltenen Bedingungen — Art der Anlagerung der Elektroden, Stromstärke und Dauer der Einwirkung etc. — bei nicht mit Campher vorbehandelten Versuchsthieren jedesmal zu dauerndem Flimmern bis zum Absterben führte, gleichgültig, ob vorher

1) Barbèra (Zeitschr. f. Biologie. Bd. 36. S. 259. 1898) fand bei dieser Versuchsanordnung in der Umspülung des Herzens mit Kochsalzlösung von 45° C. das geeignetste Mittel, das Hundeherz für einige Reizperioden vor dauerndem Flimmern zu schützen.



Alkohol in der zur Lösung des Camphers angewandten Menge gegeben war oder nicht.

Wurde an den mit Campher vorbehandelten Hunden die Faradisation nach der ersten erfolglosen Reizung einige Zeit nach dem Wiederbeginn des rhythmischen Herzschlags wiederholt, so führte oft auch die zweite und dritte, nach einer Pause von 1—2 Minuten wiederholte Reizung noch nicht zu dauerndem Flimmern. In einem Versuche z. B. konnte das Herz auf diese Weise 7 mal, in einem anderen 5 mal mit Pausen von je 1 Minute zu heftigem Flimmern während der Reizung gebracht werden, wobei in der Pause immer etwas Campher nachinjicirt wurde; immer wieder setzte das Herz alsbald nach dem Aufhören der Faradisation wieder zu rhythmischer Thätigkeit ein. Endlich flimmerten aber auch die unter dem Einfluss des Camphers stehenden Hundeherzen im Anschluss an die letzte Faradisation bis zum Absterben fort, und zwar trat dieses dauernde Flimmern, wie es scheint, um so leichter ein, je rascher die einzelnen Reizungen auf einander folgten und je länger der elektrische Strom bei der Reizung einwirkte. Das Hundeherz unter dem Einfluss des Camphers verhält sich somit in Bezug auf seine Widerstandsfähigkeit dem faradischen Strom gegenüber wie ein Kaninchenherz. Denn Gley [1]) konnte zeigen, dass auch das Kaninchenherz bis zum definitiven Herztod weiter flimmert, wenn man nur auf die erste erfolglose Faradisation alsbald nach dem Wiederbeginn der rhythmischen Contractionen weitere Reizungen von genügender Stärke und Dauer folgen lässt.

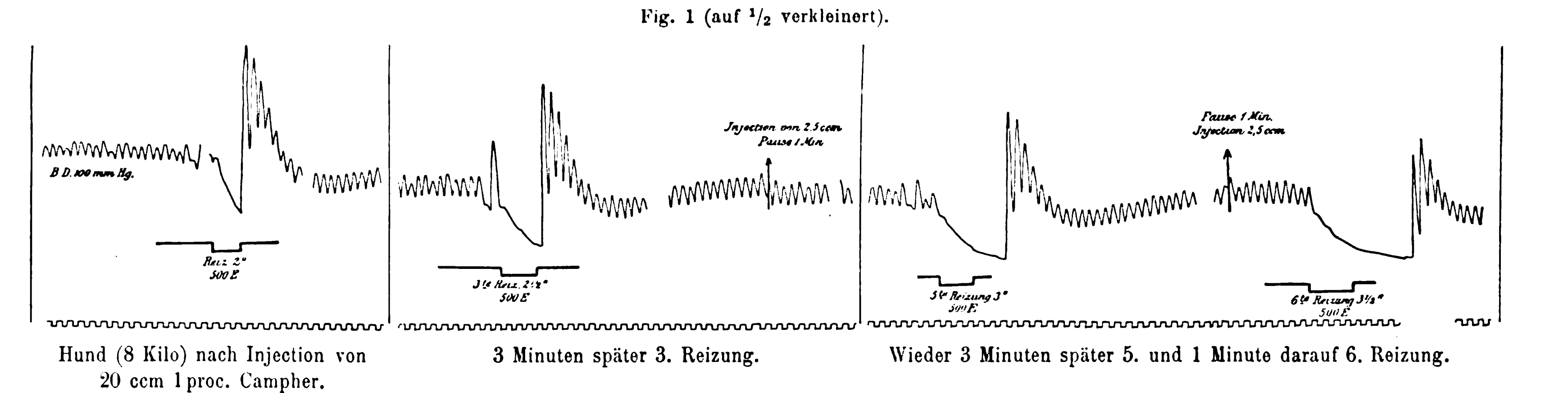
Das geschilderte Verhalten des unter Campherwirkung stehenden Hundeherzens bei der elektrischen Reizung wird durch die beistehende Blutdruckcurve (Fig. 1) illustrirt; da der Blutdruck bei Eintritt des Flimmerns sogleich absinkt und während des Flimmerns auf dem niedrigen Stande verharrt, um mit dem Eintritt rhythmischer Thätigkeit sofort wieder zu steigen, so giebt die Blutdruckcurve ein getreues Abbild des zeitlichen Verlaufs der Erscheinungen am Herzen. Daneben sei die Blutdruckcurve eines Controlversuchs (Fig. 2) wiedergegeben, bei dem die gleiche Dosis campherfreien 20 proc. Alkohols pro Kilo gegeben war, ohne den normalen Erfolg der Reizung unter Anwendung der gleichen Reizbedingungen zu verändern.

Die Thatsachen aus der Pathologie des Herzflimmerns sind in ihrem Wesen noch nicht genügend aufgeklärt und über den Einfluss von Giften auf das Flimmern ist noch viel zu wenig bekannt, um eine Deutung der geschilderten Campherwirkung zu gestatten. Es ist derzeit nicht zu entscheiden, ob es sich um eine erregende Wirkung des Mittels auf gewisse Apparate im Herzen oder um eine narkotische Wirkung handelt. Bei einem Erregungsmittel für das Herz, wie es der Campher jedenfalls für die Reizerzeugung im Herzen darstellt, wäre man versucht, die gesteigerte Widerstandskraft der Coordination auf eine analoge Einwirkung auf die Erregbarkeit gewisser für die Coordination wesentlicher Elemente des Herzens zu beziehen. Ander-

1) Gley, Soc. de Biologie. 1890. p. 411 und 1891. p. 259, sowie Archives de physiologie. 1891. 5. III. p. 735.



Fig. 1 (auf $^1/_2$ verkleinert).

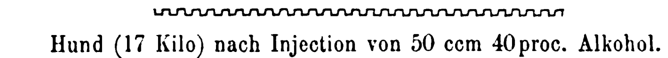


Hund (8 Kilo) nach Injection von 20 ccm 1 proc. Campher.

3 Minuten später 3. Reizung.

Wieder 3 Minuten später 5. und 1 Minute darauf 6. Reizung.

Fig. 2 (auf $^1/_2$ verkleinert).



Hund (17 Kilo) nach Injection von 50 ccm 40 proc. Alkohol.

seits haben Gley[1]) und Barbèra[2]) auch nach Chloralhydrat eine ähnliche höhere Widerstandskraft des Hundeherzens gegen Wechselströme beobachtet, sowie Fischel[3]) nach Chloroform am Kaninchenherzen. Barbèra führt dieselbe auf die Gefässlähmung zurück, die Chloralhydrat — es wurde herzwärts in die Carotis oder von der Jugularis aus in herzlähmender Dosis injicirt und danach das Herz durch Massage wieder zum Schlagen gebracht — an den Coronargefässen hervorruft. Die Wirkung des Camphers muss eine andere Ursache haben, da der Campher am überlebenden Organ eine Erweiterung der Coronargefässe nicht hervorruft (Seligmann[4]), dort aber, wo er überhaupt Gefässe erweitert, diese Gefässerweiterung nach Winterberg[5]) peripheren Ursprungs ist.

Der Campher vermag also das Hundeherz für eine ganze Reihe sonst unbedingt tödtlicher Reizungen vor dem dauernden Flimmern zu bewahren. Da wir über eine pharmakologische Beeinflussung des Flimmerphänomens an dem im Kreislauf arbeitenden Herzen bisher nur sehr spärliche Angaben[6]) besitzen, erscheint dieses Resultat bemerkenswerth. Dabei muss hervorgehoben werden, dass die geschilderte Wirkung des Camphers schon nach Gaben eintritt, die keineswegs toxisch wirken, vielmehr noch unter den krampfmachenden Gaben liegen.

---

1) E. Gley, Archives de physiologie. 1891. p. 735.

2) Barbèra, Zeitschrift für Biologie. Bd. 36. S. 259. 1898.

3) Fischel, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 38. S. 228. 1897.

4) Seligmann, a. a. O.

5) Winterberg, a. a. O.

6) Hierher gehört eine Mittheilung von d'Halluin auf dem internationalen Physiologencongress zu Brüssel 1904 (Bericht im Centralbl. für Physiologie. Bd. 18. No. 25. S. 837). Die bei Anwendung der Herzmassage zu Wiederbelebungsversuchen nach Herzstillstand so häufig eintretenden fibrillären Zuckungen des Herzens vereitelten den Erfolg der Wiederbelebung nicht so oft, wenn Kalisalz gegeben wurde, das nach H. E. Hering's Beobachtung (Centralbl. für Physiol. 1903) das Flimmern am überlebenden Herzen aufzuheben vermag.

XXII.

Aus der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg.

Ueber die Resorption von Arzneistoffen von der Vagina aus.

Von

J. Menges.

Zur Application von Arzneimitteln stehen dem Arzt verschiedene Wege zu Gebote. Obenan steht die Zufuhr der Arzneistoffe durch den Magendarmkanal, wobei das Mittel per os oder per rectum gereicht wird. Mit der Darreichung per rectum concurrirt bei der Frau diejenige per vaginam. Ferner können dem Organismus Arzneien zugeführt werden durch die unmittelbare Einspritzung in ein Blutgefäss, die intravenöse Injection oder Infusion. Ebenso durch die Einspritzung in das Unterhautzellgewebe, die hypodermatische oder subcutane Injection. Auch die Lunge und die äussere Haut sind im Stande, allerdings nur unter bestimmten Bedingungen, Arzneistoffe zu resorbiren. Endlich ist auch durch Experimente erwiesen, dass die Schleimhaut der Harnblase und Urethra im Stande ist, Arzneistoffe aufzunehmen.

Zur Erläuterung der Resorptionsfähigkeit der Blase und Harnröhre führe ich die praktisch wichtigen Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen von Walsch an. Die Blase absorbirt die eingeführten Stoffe langsam, aber sie hat Absorptionsvermögen. Die flüssigen und festen Harnbestandtheile werden in einer gewissen Menge von der Blase wieder aufgesaugt, wenn sie eine bestimmte Zeit lang in ihr verweilen. Der vordere Harnröhrenabschnitt resorbirt besser und rascher als die Blase; der hintere Harnröhrenabschnitt verhält sich wie die Blase.

Die Application von Arzneimitteln per vaginam kommt derjenigen per rectum am nächsten. Man wird die Scheide als Aufnahmeort wählen, wenn man Magen und Darm schonen will, und das Medicament auf die übrigen Applicationsweisen schwer in den Organismus einzuführen ist.

Der Nachweiss für die Resorptionsfähigkeit der Scheide ist schon häufig geliefert. In der Literatur sind Vergiftungen publicirt, die durch Resorption von in dieselbe eingebrachten Giftstoffen erfolgten. Ferner sind Arbeiten veröffentlicht, nach welchen zu therapeutischen Zwecken Medicamente in die Scheide eingeführt wurden, in der Absicht durch ihre Resorption auf krankhafte Processe einzuwirken. Endlich hat man

auch schon auf experimentellem Wege die Resorptionsfähigkeit der Scheidenschleimhaut nachgewiesen.

Ich habe die in der Literatur bekannt gegebenen Vergiftungen in Folge der Resorption von Giftstoffen durch die Vagina soweit als möglich zusammengestellt. Es folgen dann die publicirten Arbeiten, nach welchen in therapeutischer Absicht Arzneistoffe per vaginam gereicht wurden. Im Anschluss daran werden die zum Nachweis der Resorptionsfähigkeit der Scheide veröffentlichten experimentellen Arbeiten angeführt, denen dann die Resultate meiner eigenen Versuche folgen.

Haberda veröffentlicht einen Fall von acuter Arsenikvergiftung in Folge von Resorption des in die Vagina eingebrachten Giftes und zählt weiter 5 analoge Vergiftungen aus der Literatur auf.

Ein 25jähriges Dienstmädchen wird schwer krank in das Krankenhaus eingeliefert und stirbt nach 2 Tagen, ohne dass etwas Näheres über die Natur der Krankheit bekannt geworden war. Bei der Obduction fanden sich Ecchymosen in Lunge, Herz und Peritoneum, Verfettung des Herzmuskels und der Leber. Die Schleimhaut des Magens und Darmes war überall gelockert und geschwollen. Die grossen Labien waren ebenfalls stark geschwollen und ödematös. In der Scheide fand sich neben reichlichen fibrinösen Exsudatmassen ein mehr als haselnussgrosser aus gedrehtem, gelben Strohpapier bestehender Pfropf, der, wie die weitere Untersuchung ergab, mit Arsenikkörnchen erfüllt war und im Ganzen 0,39 g Arsenik enthielt. Die Einzelheiten des Obductionsbefundes (leichter Icterus, Blutungen und Verfettungen des Herzmuskels, der Leber und der Niere, die entzündlichen Erscheinungen der Magen- und Darmschleimhaut) vor allem aber der Zustand der Scheide und die chemische Untersuchung ihres Inhaltes geben Aufschluss, dass es sich um eine von der Vagina aus erfolgte Resorption von Arsenik mit tödtlichen Folgen handelte. Wahrscheinlich lag ein Selbstmord vor; eine Fehlgeburt kann das Mädchen nicht beabsichtigt haben, da sie nicht schwanger war; vielleicht, dass sie sich fälschlich für schwanger hielt. Im Falle eines Selbstmordes ist auffallend, dass sie gewusst hat, dass das Gift auch von der Vagina aus resorbirt wird und seine Wirkung entfalten kann. Vielleicht hat sie diesen seltsamen Weg der Vergiftung gewählt, um weniger leicht entdeckt zu werden.

Brisken beobachtet einen ebenfalls selbstverschuldeten Todesfall durch Einführung von Arsenik in die Scheide zur Einleitung eines Abortus. Der Zustand der Scheide sowie die chemische Untersuchung ihres Inhalts erklärten die Todesursache. Bei den 4 übrigen Fällen von Vergiftung durch Resorption von Arsenik von der Vagina aus handelt es sich um Mord; dabei wurde das Gift durch 2 Personen eingebracht.

In einem Fall brachte eine Mann beim Coitus ein Arsenikpulver in die Scheide seiner Frau, die an den Folgen starb.

Ansian citirt 2 ähnliche Fälle. In Finnland wollte ein Bauer seine Frau loswerden und brachte eines Morgens nach dem Coitus eine Mischung von Arsenik nnd Mehl in die Scheide. Sehr bald äusserte die Frau Krankheitsgefühl und starb am folgenden Tag. Er heirathete sehr bald wieder und als er nun auch seiner 2. Frau überdrüssig war, brachte er

ihr ebenfalls post coitum Arsenik in die Vagina; sie erkrankte sehr rasch und starb am folgenden Tag.

Justow veröffentlicht den letzten Fall von Arsenikvergiftung durch Resorption des Giftes von der Vagina aus. Einer Prostituirten wurde ein Knäuel aus kurzen borstigen Haaren, bestreut mit Arsenik und mit einem Lappen überzogen, in die Scheide gebracht; sie starb nach acht Tagen.

Das Medicinalcollegium in Kopenhagen machte anlässlich der 2 in Finnland vorgekommenen Vergiftungsfälle Versuche an 2 Stuten, denen je $^1/_2$ Unze = 15,0 Arsenik in die Scheide eingeführt wurde. Es zeigte sich bald Entzündung und Röthung der Vulva und Vagina und während die eine Stute durch entsprechende Maassnahmen gerettet werden konnte, ging die andere am 4. Tag zu Grunde.

Bei all diesen Vergiftungen waren Vulva und Vagina stark entzündet. Die Aufnahme des Giftstoffes in die Lymph- und Blutgefässe geschah natürlich durch das veränderte Epithel viel leichter und rascher als bei intacter Scheidenwandung.

Minich beobachtete eine Vergiftung in Folge von Resorption einer in die Vagina eingebrachten concentrirten Lösung von Zinksulphat zur Linderung einer bestehenden Leukorrhoe. Bald nach der Injection traten Schmerzen in der Genitalsphäre auf, der allgemeines Krankheitsgefühl, das sich bis zum Collaps steigerte, folgte. Die Genesung trat langsam wieder ein. Die aus den Brüsten entleerte Milch schied sich sofort in einen wie coagulirt aussehenden dickeren, und einen darüber stehenden, dünnflüssigen und wässerigen Theil. Das Kind, das vorher gestillt wurde, musste natürlich abgesetzt werden.

Praktische Bedeutung für das Zustandekommen von Vergiftungserscheinungen nach intrauterinen und vaginalen Spülungen mit Sublimat- und Carbolsäurelösung haben die Beobachtungen von v. Herff. Genannter Autor hat 13 Fälle schwerer Sublimatvergiftungen, darunter 4 mit letalem Ausgang, welche nach vaginalen und intrauterinen Spülungen beobachtet wurden, aus der Literatur zusammengestellt. Es ist natürlich die Resorptionsfähigkeit der normalen Scheide von der der puerperalen, die eine Wunde darstellt, weit verschieden, allein die Beobachtungen, die v. Herff am puerperalen Genitale gemacht hat, gelten zum Theil auch für das nicht puerperale. Er hat die in der Literatur bekannt gegebenen Fälle berücksichtigt und ist, wie es auch seine eigenen Untersuchungen bestätigten, zu dem Resultat gekommen, dass in den meisten Fällen von Sublimatvergiftungen durch Ausspülungen die Resorption in erster Linie von der Vagina aus erfolgt ist, zumal in zwei dieser Fälle thatsächlich nur vaginale Spülungen gemacht wurden. Durch zahlreiche Versuche hat v. Herff beobachtet, dass durch die Resorption von Spülflüssigkeit nur dann Vergiftungserscheinungen auftreten können, wenn in Folge besonderer Umstände ein Theil der injicirten Flüssigkeit im Genitalcanal zurückgehalten wird und dadurch ein längerer Contact der Ausspülflüssigkeit mit der Schleimhaut der Vagina stattfindet, und somit die Möglichkeit für die Resorption grösserer Quantitäten gegeben ist.

Sowohl Gebärmutter wie Scheide sind geeignet, Flüssigkeiten zurückzuhalten. Im Allgemeinen jedoch wird nach einer intrauterinen Spülung nur wenig Flüssigkeit im Uterus zurückbleiben, vielmehr dieselbe durch Contractionen des Uterus, ausgelöst durch chemische, thermische oder mechanische Reize, in die Scheide exprimirt. Selbst nach Resorption der geringen Menge der im Uterus zurückbleibenden Spülflüssigkeit können keine schweren Vergiftungserscheinungen auftreten, wenn nicht gerade eine besondere Empfindlichkeit des Individuums für das betreffende Gift vorliegt. v. Herff führt weiter einige andere Momente auf, die die Resorption von grossen Mengen von Sublimatlösung in der Gebärmutterhöhle in Abrede stellen, die allerdings nur für den puerperalen Uterus in Betracht kommen, hier also übergangen werden können; er kommt zu dem Resultat, dass im Uterus — Atonie und Wunden ausgeschlossen — eine Retention, resp. eine Resorption nur in geringem Maasse stattfinden kann.

Ganz anders ist die Wirkung der Contractionen der Scheide, die durch eben dieselben Momente ausgelöst werden. Während der Uterus durch Contractionen den flüssigen Inhalt in die Scheide entleert, hält die Scheide den ihrigen durch Contractionen nur noch mehr zurück und verhindert das Ausfliessen. Bei einer vaginalen Ausspülung mit einer Sublimatlösung kann man sich durch den in die Vagina eingelegten Finger leicht überzeugen, dass das Sublimat auf die Scheide gerade wie auf den Uterus einen so starken Reiz ausübt, dass sich deren Muskulatur ganz energisch contrahirt, und zwar äussert sich diese Contraction in erster Linie am natürlichen Schliessapparat der Scheide, dem Musculus constrictor cunni. Dieser kann eine grosse Kraft entfalten und bei Contraction leicht eine Retention der Ausspülflüssigkeit und so einen längeren Contact mit der vaginalen Schleimhaut veranlassen.

v. Herff beleuchtet diese Thatsache an der Hand eines Falles aus seiner Praxis, den ich der praktischen Wichtigkeit halber in Kürze anführen will. Es handelt sich um einen Abortus bei einer jungen Erstgebärenden. Die Placenta war bereits in Fäulniss übergegangen. Bei der nun nothwendigen Intrauterinspülung konnte er leicht beobachten, dass der Scheidenschliessmuskel sich sehr bald contrahirte und die Ausspülflüssigkeit in der Scheide zurückgehalten wurde, die sich durch den Druck der einströmenden Flüssigkeit ballonartig aufblähte. Da unter diesen Umständen die Gefahr eines Uebertritts der Spülflüssigkeit in die Bauchhöhle drohte, so musste durch einen festen Druck auf den Damm der Abfluss rasch bewirkt werden. Diese Erscheinung wiederholte sich auch bei vaginalen Ausspülungen. Selbst nach Einführung eines dünnen Zweifel'schen Uterinkatheters legte sich der Schliessmuskel so fest um denselben herum, dass der Abfluss der Flüssigkeit aus der Scheide aufhörte. Ja, sogar bei anscheinend freiem Abfluss sammelte sich trotzdem eine nicht unbeträchtliche Menge der Flüssigkeit hinter dem Constrictor cunni an und dehnte die Scheide ganz beträchtlich aus. Dabei strömte beim Oeffnen der Vagina die zurückgehaltene Spülflüssigkeit unter einem beträchtlichen Druck heraus. Eine etwa stattgehabte Beckenhochlagerung konnte für diese Erscheinung nicht verantwortlich

gemacht werden. Dieses Verhalten der Retention von Spülflüssigkeit kommt am meisten bei Nulliparen in Betracht, aber auch bei Multiparen mit gutem Scheidenschlussapparat. Des Weiteren glaubt nun v. Herff, dass auch der Musculus levator ani im Stande sei, bei vaginalen Spülungen durch Contraction Flüssigkeit im oberen Drittel der Scheide zurückzuhalten.

Als Beweis der Resorptionsfähigkeit der Scheide für verdünnte Carbolsäurelösung führt v. Herff folgenden Fall an: Bei einer Patientin wurden öfter Scheidenspülungen mit 4 proc. Carbolsäurelösung gemacht. Wurde nun die Scheide nach beendeter Irrigation vollständig entleert, so war der am folgenden Tag gewonnene Harn hell; wurde dagegen von der Lösung so viel zurückgelassen, als die Scheide zu halten vermochte, so war am nächsten Tag der Urin schwarz. Dies beweist mit Sicherheit, dass eine Resorption der Carbolsäurelösung nur dann erfolgen konnte, wenn ein Theil der Flüssigkeit in der Scheide zurückblieb, also in längerem Contact mit der Scheidenschleimhaut stand. Dagegen hätte sich, wenn wir eine Idiosynkrasie der betreffenden Patientin gegen Carbolsäure annehmen wollten, auch dann jedesmal Carbolharn zeigen müssen, wenn die Scheide nach der Spülung vollständig entleert wurde.

Ich habe an der hiesigen Frauenklinik zwei interessante Beobachtungen gemacht, die die Resultate v. Herff's bestätigen. Bei einer Zweitschwangeren wurde wegen eines starken eitrigen Ausflusses 14 Tage lang täglich eine Scheidenspülung mit 1 Liter einer 1 prom. Sublimatlösung vorgenommen. Als man nach 14 Tagen eine Stomatitis mercurialis bemerkte, wurde mit der Spülflüssigkeit gewechselt und nur mehr 2 proc. Carbolsäurelösungen zu Ausspülungen benutzt. Die Spülung wurde mit dem gewöhnlichen Scheidenrohr um die Mittagsstunde vorgenommen. Der gegen Abend entleerte Harn zeigte regelmässig beim Stehen an der Luft zuerst olivengrüne, dann schwarzbraune Färbung.

Bei einer Erstschwangeren wurden ebenfalls wegen eines starken eitrigen Ausflusses antiseptische Spülungen mit 2 proc. Carbolsäurelösung vorgenommen. Bei dieser Schwangeren konnte ich die v. Herff gemachten Beobachtungen genau controliren. Während der Spülung schloss sich der Scheidenschliessmuskel so eng um das Scheidenrohr an, dass trotz eines grossen Druckes der einströmenden Flüssigkeit kein Abfluss aus der Scheide erfolgte. Erst durch einen Druck auf den hohen festen Damm mit dem in die Scheide eingeführten Zeigefinger konnte das Abfliessen möglich gemacht werden. Dabei war die Scheide ballonartig aufgetrieben, alle Falten verstrichen, die Resorptionsfläche viel grösser, als im gewöhnlichen Zustand. Der im Laufe der nächsten 24 Stunden entleerte Urin zeigte ebenfalls die Erscheinungen des Carbolharns.

Wurde bei beiden Schwangeren nach der Spülung die Vagina mit trockener Gaze zuerst im Speculum, dann noch ohne dieses ausgewischt und ausgetrocknet, so trat am folgenden Tage kein Carbolharn auf. Es konnte also nur dann eine Resorption erfolgen, wenn ein Theil der Spülflüssigkeit in der Vagina zurückblieb und in längerem Contact mit ihrer Schleimhaut gestanden hatte. Eine Idiosynkrasie der beiden Schwangeren

ist ausgeschlossen, da auch bei den Ausspülungen mit nachfolgender Austrocknung Carbolharn hätte auftreten müssen.

v. Herff hat seine Beobachtungen in folgende Schlusssätze zusammengefasst:

1. Es ist als sicher anzunehmen, dass die Scheide, sei es in Folge Verschlusses derselben durch den Musculus constrictor cunni, oder durch den Musculus levator ani zuweilen im Stande ist, eine ziemliche Menge von Flüssigkeit zurückzuhalten.

2. Intoxicationserscheinungen nach vaginalen oder intrauterinen Irrigationen werden meistentheils durch eine Resorption der injicirten Flüssigkeit durch die Schleimhaut der Vagina veranlasst, da der Uterus nach einer Ausspülung sich alsbald fest contrahirt und in Folge dessen die Gefahr einer Resorption wesentlich vermindert ist.

3. Eine Resorption durch die Scheide ist jedoch nur dann möglich, wenn die Ausspülflüssigkeit längere Zeit in derselben zurückgehalten wird, insbesondere wenn diese Retention gleichzeitig einen erhöhten Druck in der Vagina veranlasst; die Resorption erfolgt also nicht während der Ausspülung selbst.

4. Es ist wahrscheinlich, dass in den meisten der in der Literatur mitgetheilten Fälle von Vergiftungen in Folge von Resorption von Sublimat- oder Carbolsäurelösung die Resorption in erster Linie von der Vagina aus erfolgt ist, zumal in zwei dieser Fälle thatsächlich nur vaginale Ausspülungen gemacht worden sind.

5. Es ist bei allen vaginalen und intrauterinen Sublimatausspülungen unumgänglich nothwendig, für einen vollkommen freien Abfluss der Spülflüssigkeit Sorge zu tragen, damit jede Retention im Uterus, vor Allem in der Vagina verhindert wird und eine Drucksteigerung im Innern nicht stattfindet.

G. Braun glaubt nicht, dass v. Herff Recht hat, wenn er behauptet, dass bei Sublimatspülungen die Resorption des Quecksilbers seitens des Genitalcanals langsam erfolgt und erst eine Retention in der Vagina zu einer Vergiftung führt. Er führt eine ganze Reihe von Fällen an, in denen nach Anwendung von schwachen Sublimatlösungen 1:3000 schon nach wenigen Tagen Quecksilber in den Fäces nachzuweisen war; allerdings beweist Braun nicht, dass nach der Spülung keine Flüssigkeit in der Vagina zurückgehalten wurde. Er ist allerdings der Ansicht, dass sowohl Gebärmutter wie Scheide im Stande sind, Sublimatlösungen zu resorbiren, währenddem Tänzer und Winter nur den Uterus für die Resorption verantwortlich machen.

Wahrscheinlich ist die von Fleischmann beobachtete Vergiftung nach Scheidenspülungen mit 2 Litern einer $1/_2$ prom. Sublimatlösung auch dadurch zu erklären, dass ein Theil der Spülflüssigkeit in Folge Contraction des Musculus constrictor cunni in der Vagina zurückblieb und dann erst zur Resorption kam. Bei einer Erstschwangeren wurde die Scheide unmittelbar vor und gleich nach einer Untersuchung mit je 1 Liter einer $1/_2$ prom. Sublimatlösung ausgespült. Im Laufe desselben Tages traten heftige Leibschmerzen und galliges Erbrechen auf, und die vorher schon bestandene Diarrhoe wurde stärker. Die erst am

Tage nach erfolgter Geburt auftretenden Vergiftungserscheinungen bestanden in Salivation, Lockerung des Zahnfleisches, Entzündung der Unterfläche der Zunge, Uvula, der Gaumenbögen und Tonsillen. Die entleerten Harnmengen waren gering und enthielten Eiweiss, Nieren- und Blasenepithelien, ferner zahlreiche Blutkörperchen. Später trat neben heftigen Durchfällen vollständige Anurie auf. Unter vorausgegangener Somnolenz und Convulsionen erfolgte am 8. Tag der Exitus letalis. Die Section ergab die für Sublimatvergiftungen charakteristischen Erscheinungen der Nieren, des Darmes und des Herzmuskels.

Fleischmann nimmt an, dass während der Spülung ein Theil der Flüssigkeit durch den offen stehenden Muttermund in das Cavum uteri eingeflossen ist und von dort aus zur Resorption gelangte. Ich möchte dies bei noch stehender Blase für unwahrscheinlich halten. Ausserdem wird der Uterus so kurz vor der Geburt durch den einfliessenden Wasserstrahl zu Contractionen angeregt und in Folge dessen die Spülflüssigkeit wieder in die Scheide ausgestossen, wo sie zurückgehalten und resorbirt werden kann.

Schwarz hat zweimal Vergiftungen durch Jodoform in Folge von Resorption durch die Scheidenschleimhaut nach Operationen beobachtet, weshalb er die Anwendung des Mittels nur bei Dilatation der Cervix mit Laminaria und bei Totalexstirpation des carcinomatösen Uterus als gerechtfertigt ansieht.

Bei einer 61jährigen Frau wurde wegen eines Totalprolapses des Uterus und der Vagina eine vordere und hintere Kolporrhaphie und eine Dammplastik vorgenommen, die Wunden mit Jodoformpulver bestreut, und die Vagina mit Jodoformgaze tamponirt. Etwa 60 Stunden nach der Operation stellten sich die schwersten Intoxicationserscheinungen ein, wie Nahrungsverweigerung, Verfolgungsideen und Tobsucht, die auch am folgenden Tag anhielten. Später kam noch Nackenstarre, Trismus und Collaps hinzu; unter diesen Erscheinungen erfolgte am 6. Tag der Exitus letalis. Allerdings kann bei diesem Fall eingewendet werden, dass durch die Wunden der Operation die Resorption erfolgt sein kann. Ausserdem hatte die Patientin eine Sklerose der Gehirnarterien, sowie Atrophie der einen Niere, zwei Momente, die die Intoxication durch ein Medicament nur fördern. Die Jodoformvergiftung, die bei einer sonst gesunden Frau vielleicht mit geringen Erscheinungen abgelaufen wäre, zumal nur 3 bis 4 g des Mittels aufgestreut wurden, abgesehen von der Tamponade, führte bei der ohnedies kranken Person zum Exitus letalis.

Schwarz nimmt mit Bestimmtheit an, dass die Resorption des Jod hauptsächlich von Seiten der schon vorher entzündeten und ihrer schützenden Epitheldecke theilweise beraubten Scheidenschleimhaut erfolgt ist, da bei sufficienten Nähten und glattrandigen Wundrändern keine eigentliche Wundfläche vorhanden war, die viel resorbiren konnte.

Harnack hat die resorbirten Jodmengen zu bestimmen gesucht. Am 1. Tag der Intoxication fand er 0,527 g Jod in 1 Liter Harn, wovon 0,1072 direct, die übrigen $^4/_5$ erst nach Einäscherung des Urins nachgewiesen werden konnten. Am 2. Tag war überhaupt kein Jod direct dagegen 0,135 g pro Liter in der Asche nachweisbar. In der Asche

von 28 g trockener Leber fand sich kein Jod. Im Grosshirn war das Jod nur qualitativ nachweisbar; dagegen erhielten 17,3 g trockene Kleinhirnsubstanz 0,0203 pCt. Jod.

In einem zweiten Fall, von Schwarz beobachtet, traten ebenfalls nach Application von Jodoform auf die genähten Wunden und Tamponade der Scheide mit Jodoformgaze Vergiftungserscheinungen auf. Doch war der Verlauf nach Entfernung der Tamponade ein günstiger.

Butscher hat einen Fall von Sublimatvergiftung durch Resorption des Giftes von der Scheide aus beobachtet. Der Arzt verordnete einer Patientin gegen Geschwüre am Gebärmutterhalse eine Drachme = 3,75 Quecksilberchlorid, anstatt, wie er beabsichtigte, Quecksilberchlorür mit 3 Unzen = 90 g Kalkwasser mit der Weisung, davon $1/3$ in die Scheide zu injiciren. Es traten die schwersten Vergiftungserscheinungen auf. Abgesehen von den Veränderungen am Orte der Application, war das Zahnfleisch empfindlich und roth, die Submaxillardrüsen heftig geschwollen. Dazu kam noch Salivation und 2 Tage lang anhaltender Mercurialgeruch aus dem Munde. Nach 10 Tagen trat Genesung ein. Wenn bei dieser Patientin Geschwüre der Cervix bestanden, die die Resorption des Giftes ermöglichten, so wird doch auch durch die Vagina ein nicht unbeträchtlicher Theil der Lösung Eingang in den Organismus gefunden haben.

Vetzel sah nach einer einfachen Scheidenspülung mit 2proc. Carbolsäurelösung schwere Vergiftungserscheinungen auftreten. Ob in diesem Fall das Gift durch die granulirende Wunde nach einer Dammplastik oder in Folge einer Rectovaginalfistel vom Darm aus zur Resorption gelangte, ist aus dem Referat, das mir über diese Arbeit zur Verfügung stand, nicht ersichtlich.

In therapeutischer Absicht gegen die bei der Frau so häufig vorkommenden acuten und chronischen Entzündungszustände des Beckenbindegewebes sind bekanntlich die Jodpräparate (innerlich oder äusserlich angewendet) vielfach empfohlen worden. Scanzoni und Breisky gaben der localen Anwendung in Form von Jodkali-Jodkaliglycerintampons und Jodsalben den Vorzug, um dem Organismus das Medicament auf dem Wege der Resorption durch die Lymphbahnen von der erkrankten Stelle aus zuzuführen, ohne die Verdauungsorgane damit zu belästigen. Dabei handelt es sich in Bezug auf den therapeutischen Werth weniger um die locale Application, als vielmehr um den Nachweis, dass eine wirkliche Resorption des Jodes stattfindet. Das Medicament wurde auf folgende Weise applicirt: Concentrirte Jodtinctur wurde im Röhrenspeculum auf die Schleimhaut der Scheide und des Collum uteri aufgepinselt, und um das Ausfliessen zu verhindern, die so bestrichenen Stellen abgetupft. Der 3 bis 24 Stunden nach dem Einpinseln entnommene Harn ergab stets auf Jod positive Reactionen. Der therapeutische Werth der localen Jodapplication scheint vor Allem darin zu liegen, dass auf diese Weise die resorbirenden Eigenschaften des Jodes auch in den Fällen, wo es wegen seiner schädlichen Einwirkungen auf den Digestionstractus innerlich nicht anwendbar ist, verwerthet werden kann; ausserdem aber besitzt die locale, auf dem Wege der Lymphbahnen bewirkte Resorption

des Jodes bei chronisch entzündlichen Erkrankungen des Beckenbindegewebes vor dem innerlichen Jodgebrauch einen grossen Vorzug.

Verga und Valsuani empfehlen die Anwendung von Chloralsalbe auf Vaginaltampons bei Tenesmus vaginalis. Es ist unwahrscheinlich, dass beide Autoren bei dieser Medication den günstigen Erfolg von der resorptiven Wirkung des Chlorals erwarteten, da wir das Mittel nur bei jenen Zuständen von Schlaflosigkeit anwenden, welche auf psychischen Aufregungen, Unruhen, nicht auf von einem localen Leiden ausgehenden Schmerzen beruhen. Das Narcoticum wurde in diesem Falle mit dem ungünstigsten Constituens, mit Fett applicirt, das für die Resorption von der Vagina aus ungeeignet ist. Wahrscheinlicher ist, dass bei der von Verga und Valsuani empfohlenen Modification der Erfolg auf der localen Wirkung der Chloralsalbe beruht.

In einer experimentellen Arbeit: „Die Aufsaugung von Arzneimitteln" untersuchte v. Demarquay die Schnelligkeit der Resorption von Seiten verchiedener Gewebe, Schleimhäute, seröser Häute, äusseren Haut und die Wiederausscheidung durch die Speicheldrüsen und die Nieren. Die Versuche wurden mit Jodkalium, das leicht im Speichel und Urin nachzuweisen ist, angestellt. v. Demarquay untersuchte die Resorptionsfähigkeit für die Schleimhäute des Magens, Mastdarms, der Harnblase, des Praeputium penis, der Vagina, sowie der Bronchien. Um die aufsaugende Thätigkeit der Schleimhaut der Vagina zu prüfen, wird nach Einführung eines Mutterspiegels zuerst eine gewisse Menge einer Jodkaliumlösung in die Scheidengewölbe gegossen, dann ein mit der Flüssigkeit stark getränkter Wattetampon davorgelegt und nach Entfernung des Speculum noch 2 bis 3 gleichfalls mit Jodkaliumlösung imbibirte Tampons in die Vagina gebracht. Darauf mussten die Frauen Bettruhe einhalten. Durch mehrfache Versuche konnte die Resorptionsfähigkeit der Vagina nachgewiesen werden. Bei Frauen mit weiter, halb offen stehender Scheide, deren Epithel verdickt ist, findet die Resorption langsam und in geringerem Masse statt, als bei Frauen mit virginalen Genitalien. Ebenso bei Frauen, bei denen in Folge von vielen Geburten oder eines Dammrisses der Scheidenschlussapparat insufficient geworden, weil dann die aufzusaugende Flüssigkeit weniger gut zurückgehalten wird.

v. Demarquay hat durch seine Experimente weiter gefunden, dass Stoffe, die in die Scheide eingebracht werden, rascher und in grösserer Menge resorbirt werden, wenn Erosionen oder Granulationen am äusseren Muttermund vorhanden sind. Bei bestehenden Granulationen am Os externum konnte die Resorption von Jodkalium schon nach 15 Minuten im Speichel nachgewiesen werden. Bei Anwendung desselben Medicaments kurz nach dem Abfallen von Aetzschorfen war es schon nach 4 Minuten im Speichel nachzuweisen. Es ist also dieser Umstand bei Verordnungen von Stoffen, die in die Vagina eingebracht werden sollen, zu berücksichtigen. v. Demarquay berichtet über folgenden Fall als Beleg: Bei einer Frau, welche sich täglich wegen Nervosität eine Salbe mit Belladonna bis zu dem mit Granulationen versehenen, äusseren Muttermund in die Scheide einbrachte, nahmen die nervösen Beschwerden zu; dazu

kam noch Abnahme des Sehvermögens mit Pupillenerweiterung. Alle diese Erscheinungen verschwanden wieder mit dem Aussetzen des Mittels. Bei einer andern Frau, die wegen carcinomatösen Geschwüren an der Cervix Wattetampons, getränkt mit Glycerin und kleinen Mengen von Opiumtinctur in die Scheide eingelegt wurden, trat vollständige Betäubung ein.

Hamburger hat im Laboratorium des Prof. Huppert in Prag eine Reihe von Versuchen unternommen, aus denen unzweifelhaft hervorgeht, dass manche Stoffe, wenn sie mit der Schleimhaut der Vagina in unmittelbaren Contact gebracht werden, nach einiger Zeit im Harn wiedererscheinen, folglich von der vaginalen Schleimhaut resorbirt werden. Bei den Versuchen, welche an Frauen im Alter von 20 bis 30 Jahren mit vollkommen gesunden Geschlechtsorganen angestellt wurden, brachte Hamburger zwei aus entfetteter Baumwolle gefertigte und mit der betreffenden Substanz getränkte Tampons mittelst eines Fergusson'schen Speculums in die Vagina und legte darüber noch 2 trockene Tampons. Zur Untersuchung benutzte Hamburger nur solche Stoffe, die durch den Harn ausgeschieden werden, im normalen Harn nicht vorkommen, sich leicht lösen lassen und die Schleimhaut nicht ätzen.

Für folgende Stoffe hat Hamburger die Resorptionsfähigkeit der Scheidenschleimhaut nachgewiesen:

1. Nach Anwendung einer 15proc. Lösung von Jodkalium war das Jod 2 Stunden nach Einführung der Tampons und noch 24 Stunden nach Entfernung derselben im Harn, nachdem es durch salpetersaures Kali und verdünnte Schwefelsäure frei gemacht war, durch Stärkekleister oder Chloroform deutlich nachzuweisen.

2. Ferrocyankalium in 5 proc. Lösung in die Vagina eingebracht, war 3 Stunden und noch 24 Stunden nach Einführung der Tampons mit Eisenchlorid im Harn zu finden.

3. Nach Application von Ferricyankalium in 9proc. Lösung mittelst Tampons auf die Schleimhaut der Vagina, wurde dasselbe nach 2 Stunden, zum Theil in Ferrocyankalium verwandelt, im Harn wiedergefunden. Hamburger ist der Meinung, dass das Ferricyankalium nicht im Blute reducirt wird, sondern als solches im Harn ausgeschieden wird, und dass hier erst die Reduction erfolgt. Normaler Harn besitzt nämlich die Eigenschaft, Ferricyankalium in Ferrocyankalium zu reduciren und zwar kommt der Harnsäure diese reducirende Wirkung zu.

4. Salicylsäure in 2proc. Lösung in phosphorsaurem Natron wurde 3 Stunden nach Einführung der Tampons mittelst Eisenchlorid im Harn nachgewiesen.

5. Nach Anwendung einer 6proc. Lösung von Bromkalium war im frischen Harn das Jod nicht zu erkennen. Als aber der nach 3 Stunden entnommene Harn mit Natronlauge versetzt, auf dem Wasserbade eingedampft, der Rückstand verkohlt und mit verdünnter Salzsäure ausgelaugt wurde, liess sich im Filtrat das Brom mittelst Chloroform nachweisen.

6. Rhodankalium wurde in 10proc. Lösung eingeführt. 3 Stunden danach war es im frischen Harn mit Eisenchlorid deutlich nachzuweisen.

7. Eisen als schwefelsaures, milchsaures oder citronensaures Salz in Lösungen von verschiedenem Gehalt eingeführt, konnte im frischen Harn nicht nachgewiesen werden; es wurde aber auch nach neuerlicher Darreichung im frischen menschlichen Harn nicht gefunden. In der Harnasche hat Hamburger auch im normalen Zustande stets Eisen nachgewiesen. Bei den Vorversuchen konnte er nach Zufügung von 0,00072 g eines Eisensalzes zu 400 ccm frischem Harn dasselbe mittelst Schwefelammonium wiederfinden. Obgleich aber die in der Asche von 100 ccm normalen Harnes gefundene Eisenmenge jene dem frischen Harn zugesetzten 0,00072 g noch übertraf, konnte das Eisen im frischen Harn nicht nachgewiesen werden. In einer Reihe von quantitativen Versuchen hat nun Hamburger gezeigt, dass die Eisenausscheidung im Harn durch Zufuhr von Eisenpräparaten, sei es auf dem Wege per os oder per vaginam, nicht beeinflusst wird.

8. Nach Anwendung einer 10 proc. Lösung von Chlorlithium konnte das Lithium nach 2 Stunden im Rückstande mit dem Spectralapparat nachgewiesen werden.

Coen und Levi haben an verschiedenen mit Krankheiten der Genitalien behafteten Frauen, an Schwangeren, an Wöchnerinnen, an Fiebernden, ferner an Frauen, denen die Gebärmutter durch die vaginale Hysterectomie entfernt worden war, das Resorptionsvermögen der Vagina untersucht. Die Resultate ihrer Untersuchungen sind kurz folgende:

1. Jodkalium wird leicht resorbirt. Schon 1 Stunde nach der Einführung eines mit einer 20 proc. Lösung getränkten Tampons war der Harn jodhaltig. Das Maximum der Jodausscheidung findet nach 20 Stunden statt; nach ungefähr 48 Stunden hört die Jodausscheidung auf. Die Scheide von Fiebernden hat ein stärkeres Resorptionsvermögen für Jodkalium; dasselbe gilt für die Scheide von Schwangeren. Die Vagina von Frauen, denen die Gebärmutter operativ entfernt worden war, verhält sich wie die Vagina normaler Frauen.

2. Jodoform wird in sehr kleinen Quantitäten resorbirt. Die Ausscheidung beginnt nach 7 Stunden und dauert etwa 24 Stunden fort. Um eine stärkere Resorption zu erzielen, musste stets frisches Jodoform in die Scheide eingeführt werden, oder das alte mehrere Tage liegen bleiben. Bei hysterectomirten Frauen wurde das gleiche Resultat erzielt.

3. Salicylsäure wird rasch und in ziemlich grosser Menge resorbirt; sie erscheint nach 1 Stunde im Harn und verschwindet nach 24 Stunden. Bei Hysterectomirten ist die Resorptionsfähigkeit der Vagina für Salicylsäure etwas geringer als bei normaler Scheide, bei Wöchnerinnen grösser.

4. Salol wird sehr rasch von der Vagina resorbirt und bleibt lange im Harn nachweisbar.

5. Antipyrin wird resorbirt, erscheint nach $1^1/_2$ Stunden im Harn und bleibt 48 Stunden nachweisbar. Die antipyretische Wirkung ist geringer, als bei innerlicher Darreichung. Aus diesen Experimenten geht unzweifelhaft hervor, dass die Vagina Resorptionsvermögen besitzt, und dass dieses bei Schwangeren, Wöchnerinnen und Fiebernden gesteigert ist.

Ich werde bei der Anführung der Resultate meiner Versuche mit

Antipyrin und Salol noch einmal auf die experimentelle Arbeit von Levi und Coen zurückkommen.

Leubuscher und Meuser untersuchten ebenfalls bei jüngeren und älteren Frauen, Schwangeren, bei Jungfrauen und Frauen, die geboren hatten, das Resorptionsvermögen der Schleimhaut der Vagina. Als Reagens benützten sie ebenfalls Jodkalium, das theils mit Fett, theils in wässeriger Lösung mit Hilfe eines Tampons auf die Schleimhaut der Vagina gebracht und nach kurzen Zeitintervallen im Harn nachzuweisen gesucht wurde. Nach diesen Versuchen scheint die Vaginalschleimhaut nur wenig zu resorbiren, besonders dann, wenn das Jodkalium mit Fett, Butyrum cacao, in Form von Vaginalkugeln eingebracht wird. Im Gegensatz zu Levi und Coen fanden Leubuscher und Menser, dass die Resorptionsfähigkeit der Vagina bei Schwangeren nicht grösser ist, als unter normalen Verhältnissen. Wurde dagegen durch vorhergegangene medicamentöse Behandlung das Epithel der Scheidenschleimhaut verändert, leicht macerirt, so erfolgte die Aufnahme ziemlich rasch. Beide Autoren warnen auf Grund der mitgetheilten Fälle vor Vergiftungen per vaginam, stärker wirkende Arzneimittel in höherer Dosis durch die Scheide zu verabfolgen.

Ich habe am Materiale der conservativen Station der Heidelberger Frauenklinik die Versuche Hamburger's, mit Ausnahme der quantitativen Bestimmungen für Eisen, sowie die Versuche von Levi und Coen nachgeprüft und die Resorptionsfähigkeit der vaginalen Schleimhaut für einige andere Stoffe untersucht. Im Allgemeinen wurde Hamburger's Versuchsweise beibehalten und nur insofern davon abgewichen, dass Frauen mit Genitalleiden, zu conservativer Therapie geeignet, zu den Versuchen benutzt wurden, während Hamburger seine Versuche an gesunden Frauen anstellte. Ferner wurde, um ein Einfliessen der zu prüfenden Substanzen in den Cervicalcanal, und um eine etwaige Resorption durch die Cervicalschleimhaut auszuschliessen, vorher die Portio vaginalis von dem unmittelbaren Contact mit der eingebrachten Substanz dadurch auszuschliessen gesucht, dass sterile Gaze nach Art eines Schultze'schen Probetampons vor die Portio gelegt wurde. Ich halte diese Vorsicht, den Cervicalcanal auf diese Weise von der unmittelbaren Berührung mit dem Medicament auszuschalten, für den experimentellen Nachweis der Resorptionsfähigkeit der Scheidenschleimhaut für nothwendig. Durch die vor die Portio vaginalis gelegte Gaze war natürlich ein grosser Theil der Vagina, vor Allem die Scheidengewölbe, von dem Contact mit der eingebrachten Substanz ausgeschlossen und dadurch die Resorptionsfläche bedeutend verkleinert. Besser wäre vielleicht der Abschluss mit Condoms, die über die Vaginalportion gestülpt werden, oder das Bepinseln des äusseren Muttermundes mit Paraffin. Vor dem Einlegen der Tampons wurde die Blase entleert und der Harn zu vergleichenden Reactionen aufbewahrt. Damit der zu untersuchende Harn nicht durch Vaginalschleim verunreinigt werde, wurde nur mit dem Katheter entnommener Harn zur Untersuchung benutzt und vor dem Katheterisiren der Scheideneingang und die Urethralöffnung sorgfältig

gereinigt und desinficirt. Der Harn wurde zum ersten Mal nach 2 bis 3 Stunden nach dem Einführen der Tampons entnommen.

1. Nach dem Einlegen von 20 ccm einer 0,4 proc. Indigcarminlösung mittelst Tampons zeigte der 2 Stunden später entnommene Urin bläuliche Färbung. Jedenfalls ist schon 20—30 Minuten nach dem Einführen der Tampons indigcarminhaltiger Urin aus den Ureteren entleert worden, der sich dann in der Blase mit dem vorher angesammelten Harn gemischt, wodurch die Farbe nicht so charakteristisch blieb: Vielleicht könnten Beobachtungen mit dem Cystoskop genaueren Aufschluss über die Resorptionsgeschwindigkeit der Vagina für die betreffende Farblösung geben, wie ich nach subcutaner Application zu beobachten Gelegenheit hatte. Einer Patientin wurden zur Prüfung der Nieren- und Ureterenfunction 20 ccm von der gleichen Lösung in den Oberschenkel injicirt; schon nach 20 Minuten konnte man mit dem Cystoskop deutlich blaue Flüssigkeitstropfen aus den Ureteren in die Blase einströmen sehen. Bei der weiteren Beobachtung meines Versuches waren die später entnommenen Urine von normaler Farbe.

2. Das gleiche Resultat wurde nach dem Einlegen von Tampons, die mit einer Methylenblaulösung getränkt waren, erzielt. Es wurden 0,5 g in 15 ccm Wasser gelöst in die Vagina eingeführt. Der 2 Stunden später entnommene Urin zeigte ebenfalls bläuliche Farbe.

3. Bei meinen Versuchen mit Jod, das in Form von Jodkali, ferner gelegentlich therapeutischer Application mittelst Jodoformgaze in die Vagina eingeführt wurde, habe ich die Ausscheidung auch im Speichel beobachtet und auch auf die zeitlichen Verhältnisse Rücksicht genommen, weshalb ich das Resultat der Experimente hier anführen will. Nach Einführung einer 15 procentigen Jodkaliumlösung konnte ich schon nach 10 Minuten das Jod im Speichel nachweisen. An dem im Reagensglas aufgefangenen Speichel wurde etwas Stärkemehl und dann unter Umschütteln tropfenweise rohe Salpetersäure zugesetzt. Die rohe Salpetersäure scheidet aus dem im Speichel enthaltenen Jodkalium freies Jod ab, das dann mit der Stärke die bekannte violette Farbe giebt. So lange nur Spuren von Jodkalium im Speichel sich finden, darf man nur sehr wenig rohe Salpetersäure zusetzen, da ein Ueberschuss von Säure das Jod zu Jodsäure oxydirt, welche die violette Färbung nicht giebt. Gerade darauf muss kurz nach dem Einlegen der Tampons Rücksicht genommen werden, da anfangs nur ganz geringe Mengen von Jodkalium im Speichel erscheinen. Ebenso gut können statt der Stärke als Reagens auf Jod auch einige Tropfen Chloroform benützt werden, die man dem Speichel zusetzt, nachdem man mittelst roher Salpetersäure das Jod frei gemacht hat. Das freie Jod löst sich dann beim Umschütteln in dem am Boden des Reagensgläschens sich ansammelnden Chloroform mit Rosafarbe. Die gleichen Proben wurden auch an dem 2 Stunden nach Einführung der Tampons mit dem Katheter entnommenen Harn angestellt und positiv gefunden.

Bei einer Patientin wurde wegen starker menstrueller Blutungen die Scheide mit Jodoformgaze tamponirt. Schon nach 10 Minuten war Jod



im Speichel nachzuweisen. Desgleichen fand ich bei allen Patientinnen Jod im Speichel und Urin, bei denen gelegentlich der Cervixdilatation mit Laminariastiften die Scheide mit Jodoformgaze tamponirt wurde. Gerade bei diesen Untersuchungen war es sehr wichtig, die rohe Salpetersäure genau zu dosiren, da nur sehr wenig Jod, als Jodoform resorbirt und ausgeschieden und daher leicht das freigemachte Jod zu Jodsäure oxydirt wird. Aus den Versuchen mit Jodkalium, sowie aus den Beobachtungen gelegentlich der therapeutischen Application von Jodoformgaze geht hervor, dass Jodpräparate sehr leicht in der Vagina resorbirt werden und rasch im Speichel und Harn erscheinen. Man wird also in allen Fällen, wo bei Individuen eine innerliche Jodkur contraindicirt erscheint, auch von dieser localen Anwendung Abstand nehmen müssen.

4. Von Antipyrin wurden 2,0 g in Wasser gelöst mittelst Tampons in die Vagina eingeführt. Drei Stunden später gab der mit dem Katheter entnommene Harn auf Zusatz von Eisenchlorid keine andere Färbung als der vor dem Einlegen der Tampons von derselben Patientin erhaltene und mit demselben Reagens geprüfte Urin. Nach etwa 5 Stunden zeigte der Harn auf Zusatz von Eisenchlorid allmälig eine rothbraune Färbung. Die Probe war auch 24 Stunden nach der vaginalen Application des Medicaments noch positiv. Levi und Coen haben schon $1^1/_2$ Stunden nach Einführung von Antipyrin dasselbe im Harn nachgewiesen. Ich habe die Versuche öfter wiederholt und nie vor 4 bis 5 Stunden nach der Einführung das Antipyrin im Harn gefunden. Antipyrin wird also langsam resorbirt; vielleicht ist dies seiner örtlich styptischen Wirkung, die es auf die Schleimhaut der Vagina ausübt, zuzuschreiben. In Folge der langsamen Resorption wurde (resorptiv) keine antipyretische Wirkung gefunden und ist wohl auch keine zu erwarten.

5. Pyramidon 1,2 g, in Wasser gelöst, in die Vagina eingeführt verhielt sich genau wie Antipyrin. Erst in dem nach 5 Stunden gewonnenen Harn trat auf Zusatz von Eisenchlorid rothbraune Färbung auf, die auch nach 24 Stunden noch positiv war.

6. Einer Patientin wurden wegen Kopfschmerzen 2,0 g Migraenin, in Wasser gelöst, auf vaginalem Weg verabfolgt. Nach etwa $^1/_2$ Stunde hörten die Kopfschmerzen auf. Die Antipyrinprobe des Harns war 5 Stunden nach dem Einlegen des Medicaments noch negativ und erst nach 8 Stunden positiv. Der am kommenden Tag wiederholte Versuch hatte den gleichen Erfolg. Wenn ich das Nachlassen der Kopfschmerzen der resorptiven Wirkung des Migraenin zuschreibe, so ist doch auffallend, dass diese Wirkung in relativ kurzer Zeit erfolgte, während es doch sehr lange dauerte, bis das Medicament im Urin nachgewiesen werden konnte. Es ist nicht ausgeschlossen, dass eine rein suggestive Wirkung vorlag, oder aber dass dem Coffeïn des Migraenin der günstige Erfolg zuzuschreiben ist.

7. Ein Gramm Antifebrin wurde, in Cognac gelöst, mittelst Tampons in die Vagina gebracht. Der nach 2 Stunden katheterisirte Harn zeigt die für Antifebrin charakteristische Reaction noch nicht; dagegen war die Wirkung des Alkohols zu bemerken. Nach einem kurzen Sta-

dium gesteigerter motorischer Functionen folgte Müdigkeit und Neigung zu Schlaf. Erst 5 Stunden nach Einführung des Medicaments war dasselbe im Urin nachzuweisen. Die Antifebrinprobe wurde folgendermaassen angestellt. Zu einigen (12) Cubikcentimetern Katheterurin wird $^1/_4$ Volum (3 ccm) concentrirte Salzsäure zugesetzt und während einiger Minuten gekocht. Nach dem Abkühlen werden 4 bis 5 ccm einer 3procentigen Carbolsäurelösung und ein Tropfen einer verdünnten Chromsäurelösung zugesetzt. Die Mischung wird bei Anwesenheit von Antifebrin roth und nach Zusatz von Ammoniak bis zur alkalischen Reaction blau.

8. Ein Gramm Phenacetin wurde in Wasser zum Theil gelöst, das übrige darin suspendirt, mittelst Tampons in die Vagina eingeführt. Sieben Stunden nach Zuführung des Mittels war es im Urin noch nicht nachzuweisen, erst nach 20 Stunden trat in dem katheterisirten Harn auf Zusatz von Eisenchlorid rothbraune Färbung auf, die bei längerem Stehen in Schwarz überging. Einer anderen Patientin wurde 1,0 per os gereicht. Schon nach 2 Stunden war das Medicament im Urin mit intensiver Reaction nachzuweisen, dagegen war es nach 20 Stunden darin nicht mehr zu finden. Die Resorption von Phenacetin geschieht also durch den Magendarmkanal ungleich rascher als durch die Vagina. Mit der schnelleren Resorption nach der Darreichung per os hält auch die schnellere Ausscheidung des Mittels durch den Harn gleichen Schritt. Nach der vaginalen Application von Phenacetin war die Reaction im Harn nicht so intensiv als bei der Darreichung per os. Es kann nie viel von dem Mittel bei vaginaler Application gleichzeitig im Blute zugegen sein, da auch die Ausscheidung nur gering ist. Die Wirkung ist daher recht zweifelhaft.

9. Zwei Gramm Lactophenin, das in Wasser schwer löslich ist, wurde in Suspension mittelst Tampons in die Scheide eingeführt, konnte jedoch nicht im Urin nachgewiesen werden. Dagegen war nach ungefähr 20 Stunden die Scheide macerirt. Beim Entfernen der Tampons waren noch reichlich Lactopheninkrystalle vorhanden. Einer anderen Patientin wurden 2,0 g Lactophenin, in 15 ccm Cognac gelöst, in die Vagina eingeführt. Der nach 3 Stunden katheterisirte Harn zeigte die für Lactophenin charakteristische Paramidophenolreaction. Es war also nur nach Einführung im gelösten Zustand das Medicament im Harn nachzuweisen.

10. Aspirin 2,0 g, in Wasser schwer löslich, wurde in Aether gelöst, mittelst Tampons in die Vagina eingeführt. Der nach 2 Stunden katheterisirte Urin zeigte die für Salicylsäure bekannte Probe. Der Harn, mit Eisenchlorid versetzt, zeigt blau-violette Farbe. In dem nach 2 Stunden entnommenen Harn war nur wenig von dem Medicament in Form von Salicylsäure ausgeschieden. Es wurde daher der Harn nach Zusatz von Schwefelsäure mit Aether ausgeschüttelt und an diesem die Reaction angestellt. Bei der Anwendung von 2,0 g Aspirin, in Wasser suspendirt, gab der Urin die Salicylreaction nicht.

11. Nach Einführung von 2,0 g Chinin in 15 ccm Wasser, dem zur Lösung des Mittels 20 Tropfen Acid. hydrochlor. dilut. zugesetzt wurden, war das Chinin nach 3 Stunden noch unsicher, nach 6 Stunden

mit positiver Probe nachzuweisen. Der Nachweis erfolgt durch Ausschütteln des mit Ammoniak versetzten Harns mit Aether, in welchen das Chinin übergeht. Der nach dem Verdunsten oder Abdampfen des Aethers bleibende Rückstand wird in angesäuertes Wasser aufgenommen. Die Lösung wird zuerst mit Chlorwasser, dann mit Ammoniak versetzt. Bei Anwesenheit von Chinin entsteht Grünfärbung. Die Probe war noch 24 Stunden nach Einführung des Chinins positiv.

12. Bei Darreichung von 2,5 g Phloridzin in alkoholischer Lösung durch die Vagina gelang es einen vorübergehenden Diabetes zu erzeugen. Schaller hat zur Lösung der Fruchtwasserfrage zahlreiche Versuche angestellt und nach Verabfolgung von Phloridzin per os Zucker im Fruchtwasser im mütterlichen und kindlichen Urin nachgewiesen. Nach vaginaler Application von 2,5 g Phloridzin in alkoholischer Lösung waren die Zuckerproben nach Nylander, Trommer und Fehling bei nach 2 Stunden katheterisirtem Harn negativ, bei nach 4 Stunden entnommenem positiv. Der Diabetes hielt 24 Stunden lang an.

13. Ich habe, wie auch Hamburger versucht, die Stoffe alle in einer für die Resorption günstigen Form, in Lösung einzuführen, und benützte für Naphthalin Aether als Lösungsmittel. Schon etwa 20 Minuten nach dem Einlegen der Tampons in die Vagina machte mich die Patientin darauf aufmerksam, dass sie einen eigenthümlichen Geschmack im Munde habe, gerade wie wenn sie Hoffmannstropfen genommen hätte. Bei näherer Untersuchung zeigte die Exspirationsluft deutlichen Aethergeruch. Ich wiederholte den Versuch mit reinem Aether und konnte schon 15 Minuten nach dem Einführen desselben in die Vagina die Ausscheidung durch die Exspirationsluft nachweisen.

14. Paraldehyd wurde in der Menge von 5,0 g zum Theil in Wasser gelöst, der Ueberschuss damit gemischt mittelst Tampons in die Vagina eingelegt. Schon nach 15 Minuten zeigte die Exspirationsluft deutlich fuselartigen Geruch, der 40 Stunden lang anhielt. Klinisch war trotz der grossen Dosis keine Wirkung wahrzunehmen. Die Patientin zeigte weder Schlaf, noch trat das Aufregungsstadium ein. Jedenfalls ist die Resorptionsgeschwindigkeit nicht gross genug, dass sich das Mittel in genügender Menge im Blute ansammelt, um seine Wirkung zu entfalten.

15. Nach Verabfolgung von 0,03 g Kakodyl mit 10 ccm Wasser verdünnt, zeigte sich nach 5 Stunden deutlicher Knoblauchgeruch der Ausatmungsluft. Bei diesem Versuch ist die Resorption auffallend langsam erfolgt. Es mussten die 10 ccm Wasser, in denen das Medicament enthalten war, zum grössten Theil resorbirt werden, bis durch den Geruch nachweisbare Mengen ausgeschieden wurden.

16. Nach dem Einlegen von 5,0 g Oleum Therebinthinae, mit der gleichen Menge Oleum Olivarum gemischt, um eine allzu starke örtliche Reizung zu verhindern, zeigte der Harn schon nach 13 Stunden deutlich den Geruch nach Veilchen, der für stattgehabte Resorption und Ausscheidung charakteristisch ist. Ebenso trat Veilchengeruch des Urins und Aethergeruch der Exspirationsluft auf, als eine Mischung von Oleum Therebinthinae mit Aether mittelst Tampons in die Vagina eingelegt

wurde. Das Terpentinöl wird als flüchtiger Körper von allen Orten aus leicht resorbirt, was bei localer Anwendung zu berücksichtigen ist.

17. Nach dem Einführen einer Abkochung von Knoblauch in die Vagina zeigte die Exspirationsluft nach $^1/_2$ Stunde knoblauchartigen Geruch. Von diesem Mittel wurde möglichst viel eingeführt. Zu dem Zweck blieb das bei den übrigen Versuchen vor die Portio vaginalis gelegte trockene Gazestück weg, um möglichst viel mit dem Decoct getränkte Tampons einführen zu können. Ferner wurde, um ein Abfliessen der Flüssigkeit aus der Vagina zu vermeiden, die Frau in ein am Fussende hochgestelltes Bett gebracht. Schon Hyppokrates hat Abkochungen von Knoblauch mittelst Tampons in die Vagina eingeführt und die Resorption und Ausscheidung durch den Geruch der Exspirationsluft festgestellt. Er hielt die Frauen, die nach Einführung von Knoblauchabkochungen in die Vagina den charakteristischen Geruch der Exspirationsluft zeigten für fruchtbar, diejenigen, bei denen dies nicht der Fall ist, für steril.

18. Nach dem Einlegen von 1,0 Resorcin, in Wasser gelöst, war der nach 3 Stunden entnommene Harn nicht anders gefärbt als der vor der vaginalen Application des Stoffes gewonnene Urin. Der nach 8 Stunden gewonnene Harn war grün, änderte aber auch bei längerem Stehen an der Luft die Farbe nicht. Ich möchte diesen Versuch nicht für positiv halten, da Resorcinharn bei längerem Stehen olivengrün bis braunschwarz wird.

19. Nach Anwendung von 2,0 g Naphthalin, in Aether gelöst, zeigte der später mit dem Katheter entnommene Harn die von Penzoldt für Naphthalinharn angegebene Reaction nicht. Dagegen trat bei längerem Stehen an der Luft Dunkelfärbung des Harns ein. Penzoldt hat zur Prüfung des Harnes auf Naphthalin folgendes Verfahren angegeben. Zu einer Spur Harn, gerade soviel als nach dem Ausschütten im Reagensglas zurückbleibt, lässt man einen Cubikcentimeter concentrirte Schwefelsäure zufliessen. Es entsteht zunächst an der Grenze beider Flüssigkeiten ein prächtiges Grün, das sich nach kurzer Zeit nach oben und unten ausbreitet.

20. Von Chloralhydrat wurden 4,0 g in Wasser gelöst mittelst Tampons in die Vagina eingeführt. Weder klinische Erscheinungen noch der Harnbefund sprachen für erfolgte Resorption. Die Ausscheidung des Chloralhydrats durch den Harn erfolgt zum Theil als gepaarte Glykuronsäure, die sich unter Wasseraufnahme leicht in ihre Componenten Glykuronsäure und Chloralkohol spaltet. Der Harn gewinnt in Folge dieser Mitreissung der Glykuronsäure reducirende Eigenschaften. Nach der vaginalen Application von Chloralhydrat enthielt der Harn keine reducirende Substanzen, die Proben nach Nylander, Trommer und Fehling waren negativ.

21. Tannin 3,0 g in 30 g Glycerin gelöst und mittelst Tampons in die Vagina eingeführt konnte im Urin nicht bestimmt nachgewiesen werden. Der Harn, mit Eisenchlorid versetzt, gab trotz der relativ grossen Menge des eingeführten Medicaments keine Blaufärbung, wie es nach stattgehabter Resorption und Wiederausscheidung hätte sein müssen.

Dagegen fühlte sich nach 24 Stunden beim Entfernen der Tampons die Scheidenschleimhaut trocken, rauh und geschrumpft an. Für das negative Resultat ist wohl die adstringirende Wirkung des Tannins verantwortlich zu machen. Es lässt sich auch leicht erklären, dass in Folge der Schrumpfung der Schleimhaut die Resorption und Passage durch die Lymphbahnen schlechter ist, als bei normaler oder gar durch medicamentöse Behandlung aufgelockerter Scheidenschleimhaut. Auch nach vaginaler Application von 2,0 g Tannalbin war die Eisenchloridprobe des Harns negativ.

22. Das negative Resultat nach Einführung von 2,0 g Pulvis Radicis Rhei sowohl mit Cognac als auch mit Glycerin ist jedenfalls auch der adstringirenden Wirkung der in diesem Mittel enthaltenen Rheumgerbsäure zuzuschreiben. Im Harn war der wirksame Bestandtheil des Pulvers, die Chrysophansäure, die nach Alkalizusatz Rothfärbung erzeugt, nicht vorhanden.

23. Nach Einführung von zwei Esslöffeln Sennesblätter mit einer Tasse Wasser auf etwa den vierten Theil eingekocht, konnte ebenfalls im Harn die Chrysophansäure als Beweis für stattgehabte Resorption nicht nachgewiesen werden.

24. Atropin wurde zuerst mit Hülfe von Butyrum Cacao als Globuli vaginales eingeführt und zwar gleich 2 Kugeln mit je 0,001 des Medicaments, also die doppelte Menge der Maximaldosis. Dabei war trotz der grossen Dosis keine Wirkung wahrzunehmen. Am folgenden Tag wurden der gleichen Patientin die gleiche Menge Atropin mit 10 ccm Wasser mittelst Tampons in die Vagina eingeführt. Nach etwa 2 Stunden traten die ersten peripheren Wirkungen auf. Zuerst begann die Schweiss- und Speichelabsonderung der Drüsen zu versagen. Die Wirkung machte sich besonders fühlbar durch Trockenheit im Mund, Schlund- und Kehlkopf; ausserdem wurde eine auffallende Trockenheit der Haut bemerkbar. Die Pupillen waren schon vor Beginn des Versuches ziemlich weit, können also hier nicht in Betracht kommen. In Bezug auf die Herzaction trat keine Wirkung ein. Die Pulsfrequenz bewegte sich in den nächsten 3 Stunden um dieselbe Zahl.

Nach der subcutanen Verabreichung von 0,001 Atropin traten die Erscheinungen der Atropinwirkung sehr deutlich hervor. Neben der Trockenheit im Mund, Schlund und Kehlkopf kam es zu Schlingbeschwerden; die Haut war sehr trocken und auffallend geröthet. Die Pupillen waren maximal dilatirt. Schon nach 20 Minuten stieg die Pulsfrequenz auf 138 Schläge pro Minute, während sie vorher nur 84 zählte.

Es war also nach der subcutanen Injection von 0,001 die symptomatische Trias des Atropins: Einschränkung der Secretion der Drüsen, Pupillenerweiterung, Pulsbeschleunigung sehr prompt aufgetreten, während bei vaginaler Application der doppelten Menge des Mittels nur ein Theil der Erscheinungen zu bemerken war.

Auffallend bei diesen Versuchen ist, dass sich bei Einführung des Atropins mittelst Butyrum Cacao keine Wirkung zeigte. Dies ist jedenfalls dadurch zu erklären, dass das Medicament in den Globulis nicht

in gelöster Form enthalten, sondern in Pulverform der Fettmasse einverleibt ist. Das Fett beschlägt beim Schmelzen der Globuli die Vaginalwand, wodurch die Resorption der Medicamente bedeutend beeinträchtigt wird. Ferner ist auffallend, dass trotz der doppelten Maximaldosis auch bei Einführung der Substanz in Lösung eigentlich nur die Wirkung eintrat, die bei subcutaner Darreichung schon der vierte Theil des Medicaments hervorzurufen vermag. Diese Unsicherheit der Wirkung lässt sich wohl dadurch erklären, dass bei der enormen Verdünnung mit 10 ccm Wasser lange Zeit vergeht, bis alles resorbirt ist, und dass die Resorption der Hauptmasse erst zu einer Zeit eintritt, wenn der zuerst resorbirte Theil schon wieder ausgeschieden ist. Es war also nie die genügende Menge von dem Mittel gleichzeitig im Blute anwesend, um zum Angriff in den Organen zu gelangen und um die volle Höhe der Wirkung zu erreichen.

25. Nach der vaginalen Application von 0,02 Pilocarpinum hydrochloricum in Wasser gelöst, war die Wirkung ebenso unvollkommen. Nach subcutaner Injection von 0,015 g des gleichen Mittels trat schon nach 10 bis 15 Minuten starke Absonderung aller einfachen Drüsen, besonders der Schweiss- und Speicheldrüsen, aber auch der Bronchial- und anderer Schleimdrüsen auf. Die Pupillen zeigten Miosis. Die Herzfrequenz war zuerst verlangsamt, später beschleunigt. Die Antitrias des Atropin trat also bei der subcutanen Darreichung von Pilocarpin sehr prompt ein. Anders nach der vaginalen Darreichung. Nach $^1/_2$ Stunde trat starke Secretion der Schweiss- und Speicheldrüsen auf, auch die Bronchialsecretion war stärker. Die Pupillen zeigten in Bezug auf Weite keine Veränderung. Die Wirkung auf das Herz war so verschieden, dass die Resultate nicht zu verwerthen sind. Bei der einen Patientin erhielt ich ein stetes Sinken der Pulsfrequenz von 84 Schlägen auf 64 innerhalb der nächsten 2 Stunden. Bei einer anderen Patientin stieg die Pulszahl von 84 vor der vaginalen Application von 0,02 Pilocarpin innerhalb der nächsten Stunde auf 138, ging langsam wieder zurück, um nach einer weiteren Stunde die gleiche Höhe wieder zu erreichen. In keinem von beiden Versuchen trat die Wirkung auf das Herz so ein, wie es nach der Lehre der Pharmakologie zu erwarten gewesen wäre, nämlich zuerst Pulsverlangsamung, dann Beschleunigung, wie die Wirkung nach subcutaner Injection prompt ergab.

26. Levi und Coen haben die Resorptionsfähigkeit der Vagina für Salol nachgewiesen. Mir ist es trotz mehrfacher Versuche in den verschiedensten Formen nicht gelungen, nach vaginaler Application von Salol die Salicylsäure im Harn, denn als solche wird es zum Theil ausgeschieden, nachzuweisen. Es ist mir unbekannt, auf welche Weise Levi und Coen ihre Versuche angestellt haben, da mir nur das Referat über die Arbeit zur Verfügung stand. Das Original war mir unzugänglich. Ich habe nun versucht für Salol eine Form der Anwendung, in der es resorbirt wird, zu finden.

Zuerst wurden 2,0 Salol, da es in Wasser unlöslich ist, in demselben suspendirt mittelst Tampons in die Vagina einzuführen gesucht.

Allein schon während die Flüssigkeit durch die Tampons aufgesaugt wurde, ballte sich das Salol zu grösseren und kleineren Salolsteinen zusammen; ebenso fanden sich nach dem Entfernen der Tampons Salolsteine in der Vagina. Im Harn war auf Zusatz von Eisenchlorid die Salicylsäureprobe nie positiv; auch sonst waren keine Veränderungen im Harn zu bemerken. Bei einem zweiten Versuch wurde Salol in Lösung eingeführt und als Lösungsmittel Aether benutzt. Nach 10—15 Minuten erschien der Aether in der Exspirationsluft. Der nach 2 Stunden entnommene Harn zeigte die für Salol charakteristische Salicylsäurereaction nicht. Der Harn gab auf Zusatz von Eisenchlorid keine andere Färbung als der vor dem Einlegen des Mittels entnommene Harn. Dagegen zeigte er deutlich den Geruch des Salolharns und eine Opalescenz etwa wie eine leicht positive Eiweissprobe. Der nach 5 Stunden katheterisirte Harn verhielt sich ebenso, nur war die Opalescenz stärker. Von da ab nahm die Opalescenz wieder ab; 8 Stunden nach dem Einlegen der Tampons zeigte der entnommene Harn keine Veränderungen mehr. Kein günstigeres Resultat wurde erzielt, als vor dem Einlegen des Mittels eine heisse Scheidendouche von 10 Litern Wasser verabfolgt wurde, um dadurch die Schleimhaut der Vagina aufzulockern, hyperämisch zu machen und die Circulation zu vergrössern. Bekanntlich wird Salol bei der Darreichung durch den Mund im Magen nicht resorbirt. Das Mittel passirt den Magen unverändert und wird erst im Dünndarm in seine Componenten, die Salicylsäure und das Phenol, gespalten und gelangt dann erst zur Resorption. Diese Spaltung geschieht durch den Bauchspeichel. Auf dieser Eigenschaft des Salol beruht seine Verwendung zur Bestimmung der motorischen Function des Magens. Ebenso wie Bauchspeichel besitzen auch Fermente die Eigenschaft das Salol in seine Componenten zu spalten. Nach Einführung einer dünnbreiigen Hefemasse, der 2,0 Salol beigemischt waren, gelang es ebenfalls nicht die Salicylsäureprobe im später entnommenen Harn nachzuweisen. Die Probe war auch dann nicht positiv, als das Salol in Aether gelöst dem Hefebrei zugefügt wurde. Ebenso war es unmöglich, die Salicylsäure im Harn nachzuweisen, als 2,0 Salol mit ebensoviel Pancreatin einmal bei saurer, ein andermal bei alkalischer Reaction mittelst Tampons in die Vagina eingeführt wurden. Diese beiden letzten Proben wurden auch so angestellt, dass das Salol, in Aether gelöst, dem dünnen Pancreatinbrei zugefügt wurde. Die Eisenchloridreactionen im Harn waren auch nach vorausgegangener Ausschüttelung mit Aether negativ.

Nach innerer Darreichung von 1,0 Salol gab der nach 1 Stunde gewonnene Harn intensiv violette Färbung.

Bei dem Versuch mit Atropin, das einmal in Form von Globuli vaginales verabfolgt wurde, hat sich gezeigt, dass das Butyrum Cacao kein gutes Vehikel für vaginal zu verabfolgende Medicamente ist und zwar weil, wie oben schon erwähnt, das Mittel in den Globulis nicht in gelöster Form enthalten, sondern in Pulverform der Fettmasse einverleibt ist und weil die Fettmasse beim Schmelzen die Vaginalwand beschlägt und ihre Resorptionsfähigkeit bedeutend beeinträchtigt. Die ziemlich harte Consistenz dieser Kugeln wirkt oft reizend auf die Vaginal-

wand. Dazu kommt noch, dass die Kugeln sehr langsam schmelzen und dadurch lange den Contact des Mittels mit der Vaginalwand verhindern und die Resorption verzögern. Auch das statt des Butyrum Cacao empfohlene Copraolfett zeigt wenig Vortheile; es schmilzt vielleicht etwas rascher, auch kann man demselben eher Flüssigkeiten incorporiren als dem Butyrum Cacao; aber die Consistenz des erstarrten Copraol ist eher noch härter als die von Butyrum Cacao. Eine sehr zweckmässige für die Vagina passende Anwendungsweise von Medicamenten ist bekanntlich in Form einer Glycerinlösung, die mit Hilfe von Tampons in die Vagina eingeführt werden. Diese können aber von der Patientin selbst nur in umständlicher Weise höher hinauf in die Vagina eingelegt werden. Am besten geschieht die Einführung durch den Arzt. Um die störende Wirkung des Fettes bei den Vaginalkugeln zu beseitigen, gleichzeitig aber die wasserentziehende Wirkung des Glycerins zu heben, hat Ammann jr. Vaginalkugeln herstellen lassen, die kein Fett enthalten, aber zum grössten Theil aus Glycerin bestehen und bei Körpertemperatur leicht zerfliessen. Es gelang Kugeln herzustellen, die bis zu 95 pCt. Glycerin enthalten und diese als Träger einer Reihe von Medicamenten, die dann in gelöstem Zustand in demselben enthalten sind, zu verwenden. Diese Kugeln sind von elastischer Consistenz, leicht von der Patientin einzuführen und verbinden mit der besseren Resorbirbarkeit der Medicamente die an und für sich schon günstige Wirkung des Glycerins, wie sie ja bei den Glycerintampons vorhanden ist. Auch bei sehr sensiblen Patientinnen, bei welchen eingelegte Tampons oder Cacaobutter nervöse Beschwerden, Schlaflosigkeit u. s. w. verursachen, machen diese Vaginalkugeln mit dem hohen Glyceringehalt keine Beschwerden. Das Präparat kann auch bei Suppositorien als Vehikel Verwendung finden.

Aus den aus der Literatur zusammengestellten Vergiftungsfällen in Folge der Resorption von Giften durch die Vaginalschleimhaut, aus den Beobachtungen gelegentlich therapeutischer Application von Medicamenten durch die Vagina, sowie aus den experimentellen Arbeiten geht hervor, dass Medicamente durch die Schleimhaut der Vagina resorbirt werden. Die Resorption findet langsam oder gar nicht statt, wenn das Mittel in ungelöstem Zustand eingeführt wird. In Lösung eingebrachte Substanzen werden zum grössten Theil resorbirt. Die Resorption gelöster Mittel geht rascher vor sich, wenn auch das Lösungsmittel rasch resorbirt wird und die Lösung möglichst concentrirt ist. Die resorptive Wirkung der Medicamente ist bei der vaginalen Darreichung im Allgemeinen geringer als bei subcutaner, oraler oder rectaler Verabfolgung, sie erreicht bei manchen Stoffen auch bei Anwendung der doppelten Maximaldosis nie die volle Höhe, sondern steigt langsam bis zu einem gewissen Grade an, um ebenso langsam wieder zu sinken. Für die Praxis resultiren die Consequenzen, dass einerseits Medicamente per vaginam gereicht werden können, wenn Gründe vorhanden sind, den Magendarmcanal zu schonen, dass andererseits Stoffe, die bei einem Individuum zur internen Medication contraindicirt sind, auch nicht zur localen Wirkung in die Vagina eingeführt werden dürfen. Ferner wird bei der localen Appli-

cation giftiger Stoffe der leichten Resorbirbarkeit in der Vagina Rechnung getragen werden müssen.

Literatur.

1. Ueber Arsenikvergiftung von der Scheide aus und über die locale Wirkung der arsenigen Säure von Dr. Albin Haberda. Wiener klin. Wochenschr. X. 1887. S. 201.
2. Brisken, Arsenikvergiftung veranlasst durch Einbringung des Giftes in die weibliche Scheide mit tödtlichem Ausgang. Vierteljahresschr. f. gerichtl. Med. Bd. XXV. S. 110.
3. Clinique chirurgicale ou Recueil de mémoires et observations de Chirurgie practique par V. Ansiaux fils à Liège 1816. Auszug in Henke's Zeitschrift für Staatsarzneikunde. I. Jahrg. 1821. S. 187ff.
4. Ansiaux, Citate von 2 Fällen von Arsenikvergiftung von der Scheide aus nach Mangor. Act. Reg. Societ. e Med. Havoniensis 1732. Vol. III. p. 178. Historia mulieris singulari modo venenatae.
5. J. J. Justow, Arsenikvergiftung von der Scheide aus. Ref. im Oesterreichisch-Ungar. Centralbl. 1891. No. 5. S. 66.
6. v. Herff, Ueber Ursache und Verhütung von Sublimatvergiftungen bei geburtshilflichen Ausspülungen des Uterus und der Vagina. Arch. f. Gynäkologie. 25. 1886. S. 487.
7. G. Braun, Zur Verwendung des Sublimats bei Irrigationen in der Geburtshilfe. Wiener med. Wochenschr. 21—24. 1886.
8. Fleischmann, Tödtliche Sublimatvergiftung nach einer zweimaligen Scheidenausspülung. (Mittheilung aus der geburtshilfl. Klinik von Breisky in Prag.) Centralbl. f. Gynäkol. 1886. No. 47. S. 761.
9. R. G. H. Butscher, Vergiftung durch Sublimat. Dubl. Journ. Febr. 1856.
10. A. K. Minich, Ein Fall von Zinksulphatvergiftung per vaginam. Philad. med. Times. II. 35. March 1872.
11. Netzel, Arsberättelse fran Sabbatsbergs synkhus i Stockholm för 1882. p. 174.
12. E. Schwarz (Halle), Letale Jodoformvergiftung von der Scheide aus. Berliner klin. Wochenschr. 1885. No. 7.
13. Vinzenz Johannosky, Ueber die örtliche Anwendung des Jod zur Beförderung der Resorption von Beckenexsudaten nach Beobachtungen aus der gynäkologischen Klinik des Prof. Breisky in Prag. Prager Vierteljahresschrift. CXXXVIII. 1878. S. 47.
14. Verga e Valsuani, Sugli usi terapeutici del chloralio. Experimenti clinici. Ann. univers. CXCI. S. 211. Gennajo 1870. (Auch als besondere Schrift Milano 1870. Gaetano Brigola. 8—38 pp.)
15. E. W. Hamburger (Franzensbad), Ueber die Resorption von Arzneimitteln durch die Vaginalschleimhaut. Prager Vierteljahresschr. CXXX. 1876. S. 145.
16. Coen u. Levi (Liverno), Collegione ital. di letture sulla med. Serie VII. No. 2. Ref. im Centralbl. f. Gynäkol. 1894.
17. Leubuscher u. Menser, Ueber die Resorptionsfähigkeit der Scheidenschleimhaut. Zeitschr. f. prakt. Aerzte. 1897. No. 11.

XXIII.

Aus der I. medicinischen Klinik der Universität Berlin.

Ueber einen neuen Befund beim Eiweissabbau des Diabetikers.

Von

Peter Bergell und **Ferdinand Blumenthal.**

Es ist bekannt, dass die Wirkung der tryptischen Enzyme, welche die Verkettungen von Aminosäuren hydrolytisch spalten, relativ streng asymmetrisch verläuft. Aus der Fermenthydrolyse resultiren die natürlich vorkommenden Aminosäuren als freie Verbindungen, und war das Substrat aus inactiven Verbindungen synthetisch construirt, so bleiben die asymmetrischen Complexe zurück, deren Bausteine die in der Natur nicht vorkommenden Substanzen sind, die Spiegelbilder der durch das verdauende Enzym abgespaltenen Säuren. Embden[1]) hat nun gefunden, dass bei einer gewissen Ueberschwemmung des Organismus mit per os dargereichter inactiver Aminosäure, dem Alanin, ein Theil der Säure im Harn als optisch activ anzutreffen ist. Und es wurde festgestellt, dass es sich hier um das L-Alanin, die in der Natur nicht vorkommende Hälfte des Racemkörpers, handeln muss. Es scheint also, dass dieser Stoffwechselprocess, den wir doch in erster Linie als einen Verbrennungsprocess zu betrachten gewohnt sind, in seinen quantitativen Verhältnissen eine configurative Selection zeigt.

Wir haben nun bei der Beschäftigung mit diesen Dingen einige Unterschiede beobachtet zwischen dem fortgeschritten diabetischen Organismus und dem in seiner Kohlehydratverarbeitung nicht oder weniger gestörten.

Wir haben häufig beim Menschen 10—15 g inactives und zuweilen auch actives (bis 9 g) Alanin verfüttert und darauf den Harn der Naphthalinsulfochloridreaction unterworfen. Hierbei zeigt sich zunächst, dass beim Gesunden eine grössere Menge des Derivates der Aminosäuren nicht erhältlich ist. Wir haben die Reaction stets in gewohnter Weise angestellt und gleichmässig mit Normalharn controlirt.[2]) Auf die Isolirung

---

1) Congress für innere Medicin. Wiesbaden. April 1905.

2) Der von Embden angegebenen Verbesserung der Methodik haben wir uns bei diesen Versuchen noch nicht bedient.



sehr geringer Mengen hat sich hierbei unser Interesse nicht gerichtet. Ebenso haben wir bei einer schweren Anämie und auch bei einem Patienten im agonalen Zustand durch Verfütterung sowie durch Injection keine grössere Menge der Aminosäure im Harn antreffen können. Ferner wurden mit gleichem Resultate untersucht zwei Diabetiker, welche noch eine gewisse Toleranz zeigten. Letztere Fälle sind allerdings nur mit inactivem Alanin behandelt. Ein ganz entgegengesetztes Resultat haben wir erhalten bei einem Comatösen, der wenige Tage darauf ad exitum kam. Derselbe erhielt in einmaliger Dosis 15 g inactives Alanin und wir fanden bei der Verarbeitung des Harns nach der Naphthalinsulfochloridreaction sofort einen stärkeren Niederschlag beim Ansäuern als gewöhnlich. Derselbe fiel zunächst als helles Oel, wurde mit Wasser gewaschen, nochmals umgelöst, worauf er nach längerem Stehen in der Kälte vollständig krystallisirte. Die Substanz wurde einmal aus heissem Wasser umkrystallisirt; sie erschien nunmehr rein. Die alkoholische Lösung sowie die Lösung in verdünntem Ammoniak oder verdünnter Natronlauge war stark linksdrehend. Im Capillarröhrchen erhitzt sinterte die Substanz bei 88° und schmolz bei 115° (uncorr.). Umlösen und umkrystallisiren aus concentrirter Lösung änderte dies nicht. Im Vacuum getrocknet zunächst bei tiefer Temperatur, dann langsam steigend bei 80° verlor sie Wasser und zeigte daraufhin einen etwas höheren Schmelzpunkt. Sie sinterte bei 104—105° und schmolz bei 117—121°. Die Substanz war diesen Eigenschaften nach anzusprechen als ein Naphthalinsulfoalanin, das wenigstens zum Theil aus der rechtsdrehenden Form, dem D-Alanin bestand, dessen Naphthalinsulfoderivat die Ebene des polarisirten Lichts nach links dreht. Völlig rein war die Substanz nicht. Die Stickstoffanalyse ergab zwar befriedigende Werthe, dagegen genügte die Verbrennung nicht. Es mag daher an dieser Stelle nochmals betont werden, dass wenn man sich zur Abscheidung und Identificirung der Aminosäuren hochmolekularer besonders schwer löslicher Derivate bedient, welche starke Krystallisationskraft zeigen, man der Controle durch die Verbrennung bedarf. Die zunächst erhaltenen Werthe sind: 0,1998 g gaben 0,4155 Kohlensäure und 0,0877 g H_2O. Gefunden: Kohlenstoff 56,76 pCt., Wasserstoff 4,87 pCt., berechnet 55,91 pCt. und 4,66 pCt.

Die Substanz wurde nochmals aus sehr verdünntem Aceton umkrystallisirt, aus dem sie sich nach längerem Stehen in harten Krystallen abschied. Die Substanz zeigte noch dieselbe starke Linksdrehung, obgleich natürlich die Gefahr vorlag, bei dem häufigen Umkrystallisiren Verluste an der naturgemäss leichter löslichen optisch activen Verbindung gegenüber dem Racemkörper zu erhalten. Nach gleicher Vorbereitung zur Analyse ergaben sich stimmende Werthe: 0,1693 g gaben 0,3472 g Kohlensäure und 0,0730 g Wasser. Gefunden: Kohlenstoff 55,93 pCt., Wasserstoff 4,79 pCt.

Aus dieser Untersuchung geht zweifellos hervor, dass D-Alanin vorhanden war und wir hatten uns überzeugt, dass diese Verbindung vor der Verfütterung des Racemkörpers nicht anzutreffen war. Es wäre auch höchst unwahrscheinlich gewesen, diese Aminosäure allein, nicht in Begleitung anderer Aminosäuren anzutreffen. Auch war die optische

Activität zu stark, als das es sich etwa um einen Mischungsvorgang beim Krystallisationsprocess hätte handeln können. Wir kommen also doch zu dem Resultat, dass der progresse Diabetiker nach der Einführung von inactivem Alanin D-Alanin ausschied. Es liegt also die Frage vor, ob der complet diabetisch entartete Organismus auch das D-Alanin nicht tolerirt. Es wäre wünschenswerth, dass auf diese Erscheinung geachtet würde, da sie vielleicht für den intermediären Stoffwechsel wichtig ist, falls unser Resultat generell bestätigt werden sollte.

Einen weiteren Versuch wollen wir noch erwähnen, der sich an andere Beobachtungen anschliesst. Der eine von uns hat in Gemeinschaft mit Liepmann beobachtet, dass die Placenta mit Lösungen inactiver Aminosäuren, und zwar auch des Alanins in Berührung gebracht, diese partiell asymmetrisch verschwinden lässt, indem die gleichfalls als Derivat isolirte Säure einen Gehalt an asymmetrischer Substanz, und zwar des L-Alanin zeigt. Analog haben wir daher die Leber des erwähnten Patienten, dessen Autopsie wenige Tage nachdem der Versuch erfolgte, mit einer Lösung inactiven Alanins digerirt. Hierfür wurde der Leberbrei mit der Lösung im thermoconstanten Schüttelgefäss[1]) bei 40° sechs Stunden geschüttelt. Es wurde darauf mit Alkohol gefällt, die alkoholische Lösung verdampft, mit Wasser aufgenommen, entfettet und der Naphthalinsulfochloridreaction unterworfen und mehrfach die erhaltene Substanz umkrystallisirt. Das Resultat war jedoch nur das inactive Derivat, gemischt mit einer geringen Menge der L-Alaninverbindung. Der Versuch hat natürlich nur geringe Bedeutung. Die Methode, diese Vorgänge durch genaue Verfolgung ihrer Asymmetrie zu erforschen, dürfte dagegen zuweilen auch fernerhin vortheilhaft anwendbar sein.

---

1) Schüttelflaschen nach Art der Dewargefässe construirt und für die Schüttelmaschine passend, benutzen wir für vielfache thermoconstante Operationen, wie Verdauungsversuche, Extractionen bei bestimmter Temperatur (z. B. Eiswasser) und für Löslichkeitsbestimmungen. Nach eigenen Angaben hergestellt von Gebr. Muencke, Berlin, Schumannstr.

XXIV.

Aus der hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin.

Ueber die percutane Resorbirbarkeit des Jods.

Von

Stabsarzt Dr. **Kellermann,**

commandirt zum Institut.

Nachdem ich bezüglich der Ausscheidung des Jods im Harn und Schweiss bei innerer Verabreichung vermittelst der von Dr. phil. Krause und mir ausgearbeiteten Methodik zu einem abschliessenden Urtheil gekommen war, erübrigte noch das Studium der Ausscheidungsgrösse des Jods nach percutaner Jodtherapie, um in die noch so strittige Resorptionsfähigkeit der Haut für Jod einen Einblick zu gewinnen. — Für letztere Zwecke wählte ich das neuerdings warm empfohlene Jothion, weil dieses Präparat gegenüber anderen jodhaltigen Einreibungsmitteln besonders gut resorbirt werden soll.

Das Jothion ist ein leicht verseifbarer Jodwasserstoffsäureester und enthält ca. 80 pCt. Jod.

Von den bisherigen Veröffentlichungen über das Jothion ist es besonders Wesenberg (3), der sich mit der Resorbirbarkeit des Mittels beschäftigt und quantitative Untersuchungen darüber gemacht hat. Wenn er übrigens zu dem Schlusse kommt, dass es bis zu 50 pCt. resorbirt werden könne, so bedarf dieses Ergebniss doch, um nicht zu irrigen Annahmen zu kommen, einer Erklärung. W. hat an verschiedenen aufeinanderfolgenden Tagen täglich 3 g einer Jothionsalbe eingerieben und hat dabei an einem Tage (als höchsten Werth) 42,04 pCt. Jod im Urin gefunden. Berechnet man aber den Durchschnittswerth von allen Tagen, so erhält man 26,56 pCt. — Im Uebrigen hat W. starke individuelle Schwankungen gefunden.

Zunächst habe ich einige Versuche mit einer Salbe (Jothion und Lanolin ana) angestellt. Die Salbe wurde auf einem Vorderarm verrieben, dann mit einem undurchlässigen Umschlage bedeckt, welcher mehrere Stunden liegen blieb. In dem darauf gelassenen Urin war deutlich positive Jodreaction. — Zum Vergleich machte ich denselben Versuch mit einer 10proc. Jodkalisalbe, und zwar sowohl mit einer Lanolin- wie mit einer Vaselinsalbe. In beiden Fällen fand sich im Urin keine Spur Jod. — Zur quantitativen Jodbestimmung wurden von obiger Salbe 12 g (also 6 g Jothion) in derselben Weise eingerieben. Die im Urin auftretende

Jodreaction war sehr stark. Leider bekam der betreffende Patient am 2. Tage nach der Einreibung eine Angina mit heftigen Durchfällen, so dass von den später ausgeschiedenen Jodmengen nicht Unbeträchtliches verloren gegangen sein mag. Die Urinmenge des ersten Tages betrug 1700 ccm, darin 0,01224 pCt. Jod oder im Ganzen über 0,2 g. Am 2. Tage wurden 600 ccm Urin gemessen mit 0,00918 pCt. = 0,05508 g Jod. Auch am dritten Tage, an welchem 500 ccm Urin gemessen wurden, war noch eine schwache Jodreaction zu erkennen. Rechnet man diese Werthe zusammen, und berücksichtigt man den Verlust durch die Durchfälle, so wird man annehmen können, dass 0,3—0,4 g Jod im Urin ausgeschieden wurden. Da aber etwa 75 pCt. der Gesammteinnahme des Jods im Urin ausgeschieden werden, so wird die gesammte resorbirte Menge ca. 0,5 g Jod betragen. — Eingerieben wurden 6 g Jothion (bei einem Jodgehalt von 80 pCt. also 4,8 g Jod). Resorbirt wurden demnach etwas mehr als **10** pCt.

In einem zweiten Versuch bei einem andern Patienten wurden von derselben Salbe 6 g (also 3 g Jothion) eingerieben, und der Umschlag blieb 8 Stunden liegen. Bis zum nächsten Morgen wurden 2400 ccm Urin gelassen, dessen Jodgehalt 0,003 pCt. betrug, also in der ganzen Menge 0,072 g Jod. Am nächsten Tage 2200 ccm Urin mit 0,000765 pCt. oder 0,01683 g Jod; am dritten Tage nur noch Spuren. Es wurden also im Ganzen ca. 0,1 g Jod im Urin wiedergefunden. Das bedeutet eine Resorption von etwa 0,13 g Jod oder etwas mehr als **5** pCt. der eingeriebenen Menge (2,4 g Jod).

Da Wesenberg eine bessere Resorption von der Innenseite des Oberschenkels aus fand als von den Vorderarmen, so wurde bei dem nächsten Versuch dieser Ort zur Einreibung gewählt, und diese zugleich mit einer energischen Massage verbunden. Es wurden auf diese Weise 12 g der Salbe eingerieben. Die Urinmengen und die darin ermittelten Jodmengen waren:

1. Tag	Urinmenge 800 ccm;	Jod 0,04284 pCt.	= 0,34272 g
2. „	„ 1000 „ ;	„ 0,0023 „	= 0,023 g
3. „	„ 900 „ ;	„ Spuren	
4. „	„ 800 „ ;	„ —	

Es wurden also im Ganzen ungefähr 0,4 g Jod im Urin gefunden. Das bedeutet eine Resorption von ca. 0,53 g Jod. Eingerieben wurden 4,8 g Jod; also Resorption ca. **11** pCt. — Eine besonders starke Resorption wurde demnach auch durch diese Art der Application nicht erzielt. —

Schliesslich habe ich noch zwei Versuche mit einem Jothion-Glycerin-Spiritus-Präparat angestellt. Dasselbe hat die Zusammensetzung: Jothion 12,5, Glycerin, Spiritus ana 6,25. Beide Patienten mit chronischem Gelenkrheumatismus erhielten Abends je die Hälfte auf einen Vorderarm aufgepinselt, darüber wurde ein Umschlag angelegt, welcher die Nacht über liegen blieb. — Die Urinmengen nebst den darin ermittelten Jodmengen sind die folgenden:

I.

1. Tag	Urinmenge	1300 ccm;	Jod	0,01836 pCt.	= 0,23868 g
2. „	„	1700 „ ;	„	0,00306 „	= 0,05202 g
3. „	„	1200 „ ;	„	Spuren	
4. „	„	1100 „ ;	„	„	

II.

1. Tag	Urinmenge	1550 ccm;	Jod	0,01683 pCt.	= 0,260865 g
2. „	„	2500 „ ;	„	0,0153 „	= 0,3825 g
3. „	„	2500 „ ;	„	Spuren	
4. „	„	2000 „ ;	„	„	

Im Fall I wurden im Urin etwa 0,3 g Jod ausgeschieden. Dieses bedeutet eine Resorption von 0,4 g, also bei einer Einreibung von 5 g Jod eine Resorption von 8 pCt. — Im Fall II beträgt die im Urin ausgeschiedene Jodmenge ca. 0,65 g, welches einer Resorption von annähernd 0,9 g, also ca. 18 pCt. entspricht. — Die individuellen Schwankungen sind, wie ersichtlich — und wie auch Wesenberg gefunden hat — sehr gross. Ob sie, wie zu vermuthen, auf der Beschaffenheit der Haut beruhen, oder ob noch andere Gründe dabei mitsprechen, muss dahin gestellt bleiben.

Literatur.

1. Lipschütz, Ueber percutane Einverleibung von Jodpräparaten bei Syphilis. Wiener med. Wochenschr. No. 28. 1904.
2. Schindler, Erfahrungen mit einem neuen Jodpräparat „Jothion". Prager med. Wochenschr. XXIX. No. 39. 1904.
3. Wesenberg, Die percutane Jodapplication. Therapeut. Monatshefte. 4. 1905.
4. Joseph und Schwarzschild, Ueber das Jothion. Deutsche med. Wochenschr. No. 24. 1905.

XXV.

Aus der hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin.

Experimentelle Untersuchungen über Beschaffenheit des Blutserums unter verschiedenen Lebensbedingungen.

Von

Dr. **Wladyslaw Schoeneich,**

Assistent an der therapeutischen hospitalischen Klinik der Universität zu Warschau.

(Mit 7 Curven im Text.)

Auf dem XVIII. Congresse für innere Medicin zu Wiesbaden im Jahre 1900 wies Strubell (1) auf eine neue Methode zur Untersuchung des Blutserums mittels Feststellung des Brechungsexponenten hin. Seit dieser Zeit haben er selbst (2, 3) und andere Autoren [Grober (4), Reiss (5, 6, 7, 8), Strauss (9, 10, 11, 12), Strauss u. Chajes (13), Chajes (14)] mehrere Arbeiten über diese Methode veröffentlicht.

Das Brechungsvermögen einer Lösung hängt ab von der Anzahl und von der Art der in einer Flüssigkeit gelösten Moleküle. Deshalb sind refractometrische Untersuchungen für die Untersuchung des Urins wenig geeignet [Strubell (3), Strauss (12)], weil wir dort eine grosse Variabilität der Zahl und der Art der Moleküle vorfinden.

Dagegen gehört das Blutserum zu solchen Flüssigkeiten, in denen ein einziger Bestandtheil in vorherrschender Menge gelöst ist. Dieser Bestandtheil ist Eiweiss, das nach Hamarsten im Serum in 4,8 mal grösserer Menge enthalten ist, als alle anderen festen Stoffe zusammengenommen. Fette, Lecithine, Zucker, Harnstoff u. s. w. sind in so minimaler Menge vorhanden, dass durch ihre quantitative oder qualitative Veränderung das Brechungsvermögen des Serums nicht in nennenswerther Weise beeinflusst wird. Was den Salzgehalt des Blutserums anbetrifft, so ist er äusserst constant und zwar nicht nur bei physiologischen Zuständen, sondern sogar, wie physikalisch-chemische Untersuchungen gezeigt haben, nach Nierenausschaltung und bei Urämie [Bickel (15), Engelman (16)]. Dabei spielen die Salze refractometrisch eine ziemlich untergeordnete Rolle.

Reiss (7) stellte das Brechungsvermögen aller Nichteiweisskörper des gesammten Serums auf 0,00277 fest.

Aus allen diesen Gründen haben sich refractometrische Untersuchungen des Blutserums als recht geeignet erwiesen.

Nach Reiss brauchen wir zur Ermittelung des Procentgehaltes an Eiweiss nur vom Brechungscoefficienten des Serums den Antheil der Nichteiweisskörper = 0,00277 und den Brechungsindex des destillirten Wassers = 1,33320 abzuziehen und den Rest durch den Antheil für 1 pCt. Eiweiss = 0,00172 zu dividiren.

Unsere Untersuchungen haben wir mit dem Abbé'schen Refractometer am Blutserum von Kaninchen angestellt.

Bezüglich der genaueren Einrichtung des Instrumentes verweisen wir auf die Arbeit von Pulfrich (16) und auf den Catalog der Firma Zeiss (17).

Die von uns befolgte Technik bestand darin, dass wir ein paar Blutstropfen, welche wir durch Einstich aus einem Ohrläppchen entnahmen, in einer U-förmigen Glascapillare auffingen. Dann stellten wir diese Capillare in ein Centrifugenröhrchen und liessen sie einige Minuten centrifugiren, bis sich das Serum gut abgesondert hatte. Nachher wurde die Capillare mit einer scharfkantigen Feile an der Stelle eröffnet, wo das Serum sich abgesetzt hatte, und dann ein Tropfen Serum zwischen die beiden Prismen gebracht. Um Fehler zu vermeiden, haben wir fast immer Blut in zwei U-Capillaren aufgefangen, so dass wir nach dem Centrifugiren an beiden Enden der Capillare 2 Proben, also zusammen fast beständig 4 Proben zur Verfügung hatten. Die Bestimmung erfolgte immer bei constanter Temperatur (17,5° C.), um die Veränderlichkeit der Refractionsexponenten, welche von der Temperatur abhängig ist, aufzuheben.

Die Untersuchungen, welche wir mit dem Apparate anstellten, wurden zur Aufklärung verschiedener biologisch und klinisch wichtiger Fragen vorgenommen. Zuerst wollten wir feststellen, wie sich die Refractionswerthe des Blutserums der gesunden Thiere bei bestimmter Kost verhalten.

Aus den bisherigen Untersuchungen geht hervor, dass die Refractionscoefficienten bei verschiedenen gesunden Menschen, denen gemischte Kost verabfolgt wurde, ziemlich grosse Unterschiede zeigen. Reiss (7, 8) fand die Werthe für Brechungsexponenten des menschlichen Blutserums zwischen 1,34873 und 1,35168, d. h. zwischen 7,42 pCt. und 9,13 pCt. Eiweiss schwankend. Die Zahlen, welche Strauss und Chajes gefunden haben, decken sich mit denjenigen von Reiss. Diese Autoren fanden bei Personen, bei welchen nichts für das Vorhandensein einer Veränderung des Blutserums sprach, am häufigsten Werthe zwischen 1,3480 und 1,3510.

Nach diesen Erfahrungen bei Menschen konnten wir schon a priori vermuthen, dass wir bei den verschiedenen gesunden Thieren verschiedene Refractionswerthe finden werden.

Wir haben nun Kaninchen täglich dreimal reichlich Nahrung, bestehend aus Heu, Gras, Kohlblättern, Kohlrabiblättern, Blumenkohlblättern, Haferkörnern und Brot, verabfolgt und dann festgestellt, wie sich hierbei von Tag zu Tag der Brechungsexponent des Serums gestaltet. Die Ergebnisse der Untersuchungen, welche wir in dieser Richtung gemacht haben, waren folgende:

Tabelle I.

Kaninchen No. I.		Kaninchen No. II		Kaninchen No. III		Kaninchen No. IV	
Datum 1905	Refract. bei 17,5°	Datum 1905	Refract. bei 17,5°	Datum 1905	Refract. bei 17,5°	Datum 1905	Refract. bei 17,5°
14. VI.	1,3464	12. VI.	1,3470	16. VI.	1,3468	21. VI.	1,3472
15. „	1,3464	14. „	1,3472	18. „	1,3470	22. „	1,3472
16. „	1,3463	15. „	1,3470	20. „	1,3470	24. „	1,3468
18. „	1,3466	16. „	1,3461	21. „	1,3469	26. „	1,3466
19. „	1,3472	18. „	1,3470	22. „	1,3470	29. „	1,3466
21. „	1,3464	19. „	1,3472	24. „	1,3472	30. „	1,3458
22. „	1,3460	20. „	1,3469	26. „	1,3471	2. VII.	1,3465
24. „	1,3465	21. „	1,3470	29. „	1,3461	3. „	1,3458
29. „	1,3474	24. „	1,3460	2. VII.	1,3473	5. „	1,3460
30. „	1,3472	26. „	1,3465	3. „	1,3474	7. „	1,3465
Mittlerer Werth R. bei 17,5°	1,3466	Mittlerer Werth R. bei 17,5°	1,3468	Mittlerer Werth R. bei 17,5°	1,3470	Mittlerer Werth R. bei 17,5°	1,3465

Tabelle II.

Kaninchen No. V		Kaninchen No. VI		Kaninchen No. VII	
Datum 1905	Refract. bei 17,5°	Datum 1905	Refract. bei 17,5°	Datum 1905	Refract. bei 17,5°
20. VI.	1,3455	20. VI.	1,3452	21. VI.	1,3451
21. „	1,3450	21. „	1.3458	22. „	1,3452
22. „	1,3450	22. „	1,3462	24. „	1,3453
24. „	1,3450	24. „	1,3459	26. „	1,3461
26. „	1,3460	26. „	1,3447	29. „	1.3462
29. „	1,3451	29. „	1,3459	30. „	1,3454
30. „	1,3460	30. „	1,3463	2. VII.	1,3461
2. VII.	1,3454	2. VII.	1.3459	3. „	1,3455
3. „	1,3461	3. „	1,3461	5. „	1,3455
4. „	1,3460	4. „	1.3457	7. „	1,3462
Mittlerer Werth R. bei 17,5°	1,3455	Mittlerer Werth R. bei 17,5°	1,3458	Mittlerer Werth R. bei 17,5°	1,3457

Diese Untersuchungen bestätigen die Thatsache, dass die Brechungsexponenten des Blutserums bei verschiedenen Thieren verschieden sind, aber zugleich zeigen sie uns deutlich, dass der Refractionswerth resp. Eiweissgehalt des Serums bei einem und demselben Thiere nicht constant ist, sondern einigen, sozusagen physiologischen Schwankungen unterworfen ist. Nach den Ausführungen von Grawitz (19) und Koranyi (20) ist diese Thatsache auch erklärlich, da ja das Blutserum kein bestimmt abzugrenzendes Gewebe bildet, sondern bezüglich seiner Zusammensetzung gemäss der Arbeit der Gewebszellen u. s. w. fortwährenden Schwankungen unterliegt.

Trotz dieser Variabilität der Brechungsexponenten resp. des Eiweissgehaltes des Blutserums können wir aus mehreren unserer Bestimmungen einen mittleren Werth nehmen, welchen wir schon als einen ziemlich constanten Werth betrachten können.

Wir haben absichtlich die Refractionswerthe des Blutserums von 7 Kaninchen in Form zweier Tabellen hier zusammengestellt. Wir er-

sehen aus denselben 1. dass die Werthe der ersten Tabelle entschieden höher als die Werthe der zweiten sind und 2. dass die mittleren Werthe einer und derselben Tabelle bei den verschiedenen Kaninchen nur kleine Unterschiede von einander zeigen. Es waren nun die vier in der ersten Tabelle angeführten Kaninchen (Geschwister von 2070—2430 g Gewicht) älter als die letzten, die gleichfalls aus einem Wurf stammten, aber nur 1480—1850 g wogen und demgemäss auch kleiner als die Thiere von Tabelle I waren. Das Blutserum der älteren Kaninchen zeigte höhere Brechungswerthe als das der jüngeren Thiere, obwohl sie sämmtlich unter denselben Bedingungen aufgewachsen sind. Jede dieser beiden Gruppen unter sich wies nun aber nur kleine Unterschiede in den Refractionswerthen resp. des Eiweissgehaltes des Serums auf.

Die Untersuchungen bestätigen also die Thatsache, welche bereits mit anderer Methodik festgestellt ist, dass das Alter auf die Blutmischung einen Einfluss ausübt.

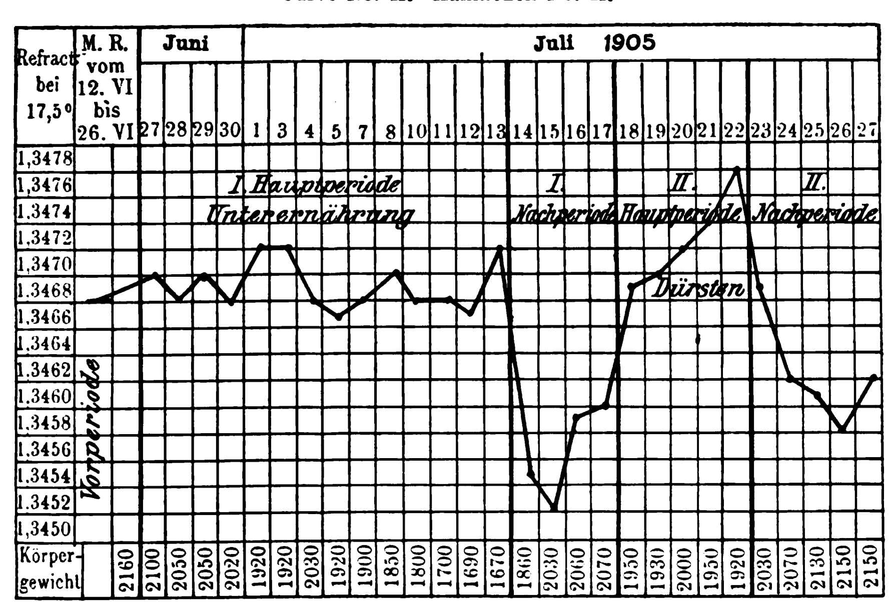
Bis jetzt ist speciell der Beschaffenheit des Serums in jugendlichem Alter nur sehr wenig Aufmerksamkeit gewidmet worden. So sagt z. B. Grawitz: „das Lebensalter ist von Bedeutung sowohl für den Gehalt des Blutes an rothen und weissen Zellen, wie auch an Hämoglobin und für die morphologische Beschaffenheit der Zellen“, erwähnt aber das Blutserum mit keinem Worte.

Des weiteren haben wir Untersuchungen angestellt über den Einfluss der Diät auf das Verhalten der Refraction des Blutserums, hierbei berücksichtigten wir in erster Linie die Unterernährung.

Zu diesem Zwecke haben wir zwei Kaninchen nur einmal täglich gefüttert, und zwar beide gemeinsam mit einer Hand voll Gras, so dass selbst für den Fall, dass das eine Kaninchen den grössten Antheil der Nahrung verzehrte, bei beiden Unterernährung eintreten musste. Hier wollen wir noch bemerken, dass wir alle Bestimmungen der Refractionswerthe bei sämmtlichen Kaninchen zwischen 8—10 Uhr Morgens gemacht haben. Die betreffenden Untersuchungen ergaben Folgendes:

Curve No. 1. Kaninchen No. I.

Curve No. II. Kaninchen No. II.



Kaninchen No. I hat während 12 Tage 700 g abgenommen und ist gestorben.

Wenn wir die Curve, welche die Refractionswerthe seines Blutserums darstellt, betrachten, so bemerken wir, dass während der Periode der Unterernährung die Refractionswerthe bedeutend höher geworden sind, als der mittlere Werth der Vorperiode (M. R.).

Die Erklärung dieser Thatsache ist, dass in Folge der Reduction des Wassergehaltes im Blute eine Eindickung des Serums entstand.

Kaninchen No. II ist am Leben geblieben. Es hat während seiner Unterernährungs-Periode (17 Tage) 490 g von seinem Körpergewicht verloren. Die Schwankungen des täglichen Körpergewichtes sprechen dafür, dass dieses Kaninchen nicht regelmässig hungerte, was wieder dadurch erklärbar ist, dass beide Kaninchen in einem und demselben Kasten waren und das Kaninchen No. II, welches kräftiger und fressgieriger als Kaninchen No. I war, nebst seiner Portion der Nahrung auch einen erheblichen Theil des Futters seines Nachbarn frass.

Was die Refractionswerthe des Serums des Kaninchens No. II anbetrifft, so sehen wir, dass diese keine auffallenden Unterschiede im Vergleich mit dem mittleren Werth der Vorperiode zeigen: wir treffen etwas höhere Werthe, aber auch gleiche und etwas niedrigere als den mittleren Werth an.

Betrachten wir aber jetzt den Theil der Curve, welcher der Nachperiode bei voller Nahrung entspricht.

Das Serum in der Nachperiode zeigt nicht normale Werthe, sondern erheblich niedrigere, so dass schon nach dem ersten Tage der Refractionswerth von 1,3472 auf 1,3455 und nach dem zweiten Tage auf 1,3452 gefallen ist: demnach entstand eine erhebliche Verwässerung des

Serums. Diesen Befund können wir nur damit erklären, dass in der Unterernährungszeit nicht nur Wasserverlust, sondern auch Zerfall des circulirenden Eiweisses eintrat, welcher in gewissem Grade die Entstehung der Eindickung des Serums paralysirte.

Dass in Folge der Unterernährung grosse Entwässerung des Körpers entstand, zeigt das Verhalten des Körpergewichtes in der Nachperiode, in welcher das Thier schon nach dem ersten Tage 190 g zugenommen hat. Solche schnelle Zunahme des Gewichtes können wir nur auf Vermehrung des Wassergehaltes im Körper zurückführen.

Nach diesem Resultat beim zweiten Kaninchen können wir jetzt sagen, dass auch beim ersten ein Eiweisszerfall bestand, was auch aus Curve I deutlich hervorgeht. Wir sehen dort, dass der Refractionswerth in den ersten fünf Tagen der Unterernährung von 1,3466 auf 1,3483 gestiegen war, und nachher eine Abnahme bis 1,3472 eintrat.

Also im Anfang eine erhebliche Eindickung wegen starken Verlustes an Wassergehalt, nachher Eiweisszerfall, der trotz Wasserverlustes die Concentration des Serums erniedrigte.

Zur Curve II sei Folgendes bemerkt: Kaninchen No. II hat in der Periode der Unterernährung wenig zu fressen bekommen und es hungerte, aber durstete nicht besonders, da das Gras-Futter ungefähr 90 pCt. Wasser enthält.

Bei Nahrung, die einerseits mehr feste Stoffe enthält, so dass Eiweisszerfall vermieden wird, anderseits ärmer an Wasser ist, so dass der Durst erhöht wird, ist eine Eindickung des Serums zu erwarten. Solche Nahrung ist für Kaninchen z. B. Haferkorn, welches nach Analysen von König enthält: Wasser 12,4 pCt., Eiweiss 10,4 pCt., Fett 5,2 pCt., Kohlenhydrate 57,8 pCt., Rohfaser 11,2 pCt., Asche 3 pCt.

Das Kaninchen hat in der zweiten Hauptperiode, Durstperiode, einmal täglich eine Hand voll Haferkörner bekommen.

Das Resultat war folgendes: schon nach dem ersten Tag ist der Refractionswerth von 1,3460 auf 1,3469 und nach fünf Tagen auf 1,3478 gestiegen, also ist eine ganz erhebliche Eindickung des Serums eingetreten.

Das Kaninchen hat in dieser Durstperiode keine weitere Einbusse an circulirendem Eiweiss erlitten: das beweist das Verhalten der Refractionswerthe in der zweiten Nachperiode bei voller Nahrung.

In dieser letzten Periode ist der Refractionswerth nach dem ersten Tage auf 1,3469 und in den nächsten Tagen auf 1,3458 gefallen, es entstand also wieder eine Hydrämie, aber nur bis zu dem Grade der ersten Nachperiode.

Dass in Folge des Dürstens grosse Gewichtsverluste entstehen können, zeigt uns deutlich unser Versuch.

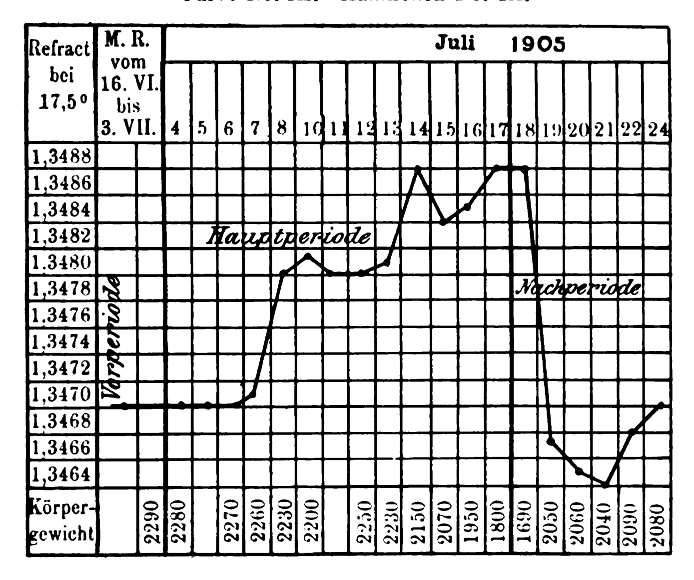
Vor der Durstperiode hat das Kaninchen 2070 g gewogen, nach fünf Tagen des Dürstens 1920 g, es hat also 150 g verloren; das ist für ein Kaninchen in so kurzer Zeit ein sehr grosser Verlust.

Dieser ist nicht durch Einbusse an festen Stoffen des Körpers entstanden, sondern durch Reduction des Wassergehaltes, wie das Verhalten des Gewichtes in der II. Nachperiode deutlich zeigt, denn

schon in den ersten zwei Tagen ist das Körpergewicht auf die vorige Höhe gestiegen.

In einem dritten Versuch haben wir ein Kaninchen ausschliesslich mit Kohlrabiblättern gefüttert und zwar dreimal täglich mit einer Hand voll derselben. Für unser Kaninchen, welches vorher nicht nur wasserreiche Stoffe, sondern auch wasserarme feste Stoffe, wie Haferkörner und Brot frass, kommt eine Fütterung mit den wasserreichen Kohlrabiblättern einer relativen Unterernährung bezüglich der trockenen Stoffe gleich. Die Ergebnisse des Versuches waren folgende:

Curve No. III. Kaninchen No. III.



Dieses Kaninchen hat während 2 Wochen 600 g an Gewicht verloren, also was das Körpergewicht anbelangt, hat das Kaninchen No. III bei grösserer Menge der Nahrung im Vergleich mit der Menge der Nahrung des Kaninchens No. II in der Unterernährungsperiode, in kürzerer Zeit mehr verloren (600 g) als Kaninchen No. II in längerer Zeit (490 g).

Aus diesem Befund geht schon hervor, dass der grosse Verlust an Körpergewicht nicht nur von der Unterernährung, sondern auch von der bei einseitiger Kohlrabifütterung auftretenden (Diarrhöe u. s. w.) verstärkten Diurese abhängig ist, welch' letztere wir thatsächlich in ausgesprochenem Maasse bei unserem Versuchsthier beobachten konnten.

Was die Refractionswerthe betrifft, so sehen wir, dass der Refractionswerth des Blutserums von 1,3470 auf 1,3488 gestiegen ist, also eine erhebliche Eindickung des Serums in Folge des Wasserverlustes eintrat. Dass diese Entwässerung des Körpers und Abnahme des Gewichtes vorzugsweise von der vermehrten Diurese und der Diarrhöe abhängig war, wobei kein vermehrter Zerfall des circulirenden Eiweisses eintrat, zeigt das Verhalten der Refractionswerthe und des Körpergewichts in der Nachperiode.

Im Gegensatz zum vorigen Versuch sehen wir, dass nach Wiederaufnahme der gewöhnlichen Nahrung am ersten Tage der Refractionswerth nicht gefallen und das Körpergewicht nicht gestiegen ist; im Gegentheil das letztere fiel nach dem ersten Tage sogar noch weiter. Dieser Umstand erklärt sich dadurch, dass die diuretische Wirkung der Kohlrabiblätter nicht auf einmal aufhört.

Wenn der Gewichtsverlust von Kaninchen No. III, welcher, wie wir oben gesehen haben, grösser ist als der Verlust von Kaninchen No. II, nur von der Unterernährung abhängig wäre, müsste Kaninchen No. III auch an Eiweissgehalt des Serums grössere Einbusse als Kaninchen No. II erlitten haben.

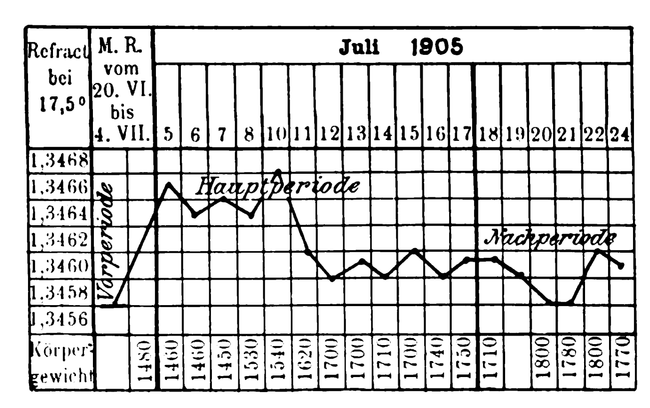
Curve No. III zeigt in der Nachperiode ein ganz anderes Resultat: Wir sehen, dass der Refractionswerth zwar gefallen ist, aber nur auf solche Werthe, die auch in der Tabelle der Vorperiode bereits verzeichnet sind, nämlich höchstens um 0,0006 niedriger als der gefundene Mittelwerth, im Gegensatz zur Curve No. II, die nach der Unterernährungsperiode Refractionswerthe zeigt, die weit unter den Aufzeichnungen der Vorperiode stehen, nämlich um 0,0016 niedriger als der entsprechende Mittelwerth.

Bis jetzt haben wir Versuche besprochen, bei welchen Kaninchen Einbusse an ihrem Körpergewicht erlitten haben. Jetzt wenden wir uns zu den Versuchen, die zwecks Studium des Einflusses der Uebernährung auf Beschaffenheit des Serums angestellt wurden.

Um eine Uebernährung der Kaninchen hervorzurufen, haben wir sie mit solchen Nahrungsmitteln gefüttert, die reich an organischen Stoffen sind. Solche Substanzen sind Haferkörner und Brot. Statt des gewöhnlichen Brotes haben wir des grösseren Eiweissgehaltes wegen Aleuronatbrot gegeben, welches 30 pCt. Eiweiss, 0,5 pCt. Fett und 28 pCt. Kohlenhydrate enthält. Diese Diät ist an organischen Stoffen reicher, aber zugleich an Wasser ärmer als die übliche Nahrung der Kaninchen.

Die betreffenden Untersuchungen ergaben Folgendes:

Curve No. IV. Kaninchen No. IV.



Curve No. V. Kaninchen No. V.

Refract bei 17,5°	M. R. vom 20. VI bis 4. VII.		Juli 1905																	
			5	6	7	8	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	24
1,3474																				
1,3472																				
1,3470																				
1,3468																				
1,3466																				
1,3464																				
1,3462																				
1,3460																				
1,3458																				
1,3456																				
1,3454																				
Körpergewicht		1740	1650	1620	1630	1680	1740	1820	1950	1980	1980	1950	2000	2000	1950		2000	2040	2010	2050

Vorperiode
Hauptperiode
Nachperiode

Wir sehen, dass bei beiden Kaninchen die Refractionswerthe in der Hauptperiode höher sind als der entsprechende Mittelwerth der Vorperiode, das zeigt besonders Curve No. V. Aber Anfangs stiegen die Curven schräg in die Höhe, nachher tritt eine gewisse Erniedrigung ein.

An Körpergewicht hat Kaninchen No. V um 360 g, Kaninchen No. VI um 270 g zugenommen. Aber im Anfang der Uebererernährung ergab sich trotz der kräftigen Nahrung bei beiden eine gewisse Abnahme des Gewichtes, die daher stammt, dass in Folge des Dürstens eine Reduction des Wassergehaltes entstand. Daher auch die schräg aufsteigenden Curven im Anfang.

Die Thiere haben aber dann aus der quantitativ und qualitativ stärkeren Nahrung, die zwar procentig wasserärmer ist als das übliche Futter der Vorperiode, doch so viel Wasser bekommen, dass sie nachher in gewissem Maasse sich wieder im Gleichgewichte des Wasserumsatzes befinden konnten, so dass die Wirkung der stärkeren Nahrung im vermehrten Körpergewicht zum Ausdruck kommen konnte.

Was die Nachperioden betrifft, so sehen wir, dass die Refractionswerthe bei beiden Kaninchen die höchsten Werthe zeigen, die wir in der Vorperiode gefunden haben, also fast immer etwas höhere als die entsprechenden mittleren Werthe.

Nach unseren Untersuchungen können wir also das Resultat feststellen, dass während der Uebererernährung mit festen, an organischen Substanzen reichen Stoffen das Blutserum höhere Refractionswerthe zeigt, die zum Theil auch nach Beendigung der Uebererernährung bleiben.

Jetzt wenden wir uns zum letzten Theil unserer Untersuchungen, nämlich zu dem Einfluss des Aderlasses auf das Blutserum.

Es giebt sehr wenig Gebiete in der Medicin, deren Literatur so reichhaltig ist wie die des Aderlasses.

Wie aus der neuerdings erschienenen Monographie von Strubell (21)

über dieses Thema hervorgeht, ist trotzdem noch vieles in dieser Frage unklar und es herrscht noch viel Uneinigkeit in den Anschauungen der verschiedenen Autoren.

Was speciell den Einfluss des Aderlasses auf die Beschaffenheit des Blutes anbelangt, so sind alle Autoren in einem Punkt einig, nämlich dass unmittelbar nach der Blutentziehung Verarmung des Blutes an Eiweiss, Verwässerung des Blutes entsteht.

Aber nach einigen Autoren, wie Herz (22), v. Jaksch, theilweise Dunin, betrifft die Zunahme an Wasser besonders die rothen Blutkörperchen, während das Serum in seiner Zusammensetzung nicht so erheblich verändert wird; andere Autoren, wie Grawitz, Hammerschlag, beziehen die Hydrämie des Blutes gerade in posthämorrhagischen Zuständen vorwiegend auf die Wasserzunahme des Serums.

Für die Wasseraufnahme der rothen Blutkörperchen sprechen die Untersuchungen von R. Herz, der gerade an Beispielen posthämorrhagischer Anämien schon nach 10—12 Stunden eine „acute Schwellung" der rothen Blutkörperchen mit einer relativen Zunahme ihres Volumens nachgewiesen hat.

Dunin (23) constatirte bei den zahlreichen Blutentziehungen, die er gemeinschaftlich mit der Dr. med. Frl. Salberg an Kaninchen gemacht hat, dass das Gewicht des Blutserums stets unverändert bleibt. So fand dieser Autor in einem Experiment z. B. das specifische Gewicht des Blutes in toto von 1053 auf 1040 herabgesunken, während das Gewicht des Blutserums unverändert 1022 betrug.

Die refractometrische Methode, welche nur einen Blutstropfen zur Untersuchung erfordert, scheint uns sehr geeignet dazu, um Veränderungen des Blutserums von Stunde zu Stunde zu studiren. Deshalb haben wir uns dieser Methode auch hier bedient.

Wir haben zwei Kaninchen aus der Ohrvene 5 ccm Blut pro Kilo Körpergewicht entnommen. Dies würde bei einem 50—60 kg wiegenden Menschen einem Aderlass von 250—300 ccm Blut entsprechen.

Nach der Blutentnahme haben wir an demselben Tage jede zweite Stunde Untersuchungen angestellt und auch auf die nächsten Tage einzelne Bestimmungen ausgedehnt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind aus Curve VI und VII zu ersehen.

Beide Curven zeigen, dass eine gewisse Erniedrigung der Refractionswerthe resp. Verarmung des Serums an Eiweiss nach der Blutentziehung eintrat, aber nicht sofort und dabei nur von kurzer Dauer, so dass schon nach 12 Stunden die Refractionswerthe auf gleicher Höhe wie im Moment der Operation standen.

In den nächsten Tagen zeigen die Curven von beiden Kaninchen, besonders Curve No. VII, höhere Werthe als den mittleren Werth vor dem Aderlass, und noch später treten die gewöhnlichen Refractionswerthe mit physiologischen Schwankungen wieder ein.

Wir sehen also, dass nach der Blutentziehung das Serum an der Verwässerung des Blutes und Verarmung an Eiweiss betheiligt ist, aber nur auf sehr kurze Zeit.

Curve No. VI. Kaninchen No. VI.

Refract. bei 17,5°	M. R. vom 21. VI. bis 7. VII.		Juli 1905																
			7							8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
			8h	10h	12h	2h	4h	6h	8h										
1,3472																			
1,3470			Operation		Tag der														
1,3468	Vorperiode																		
1,3466				Blutentziehung								Nachperiode							
1,3464																			
1,3462																			
1,3460																			
1,3458																			
1,3456																			
Körpergewicht		2430	2430							2430	2420	2420	2420	2650	2650	2670	2700	2650	2640

Curve No. VII. Kaninchen No. VII.

Refract bei 17,5°	M. R. vom 21. VI. bis 7. VII.		Juli 1905																
			7							8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
			9h	11h	1h	3h	5h	7h	9h										
1,3470																			
1,3468			Operation		Tag der														
1,3466	Vorperiode										Nachperiode								
1,3464				Blutentziehung															
1,3462																			
1,3460																			
1,3458																			
1,3456																			
1,3454																			
Körpergewicht		1850	1850							1830	1820	1800	1800	1900	1850	1900	2040	2040	2000

Schlussfolgerungen.

1. Der Eiweissgehalt des Serums ganz gesunder Kaninchen bei gemischter Kost zeigt physiologische Schwankungen.

2. Der Eiweissgehalt des Blutserums ist von dem Alter des Thieres abhängig.

3. Bei hochgradiger Unterernährung tritt Zerfall des circulirenden Eiweisses und Eindickung des Serums ein.

4. Bei mässiger Unterernährung tritt Zerfall des circulirenden Eiweisses ein.

5. Bei Dürsten tritt eine erhebliche Eindickung des Serums ein.

6. Durch Vermehrung der Diurese kann man Entwässerung des Körpers und Eindickung des Blutserums erzielen.

7. Bei Uebererernährung mit festen Stoffen tritt Erhöhung der Refractionswerthe des Serums ein.

8. Nach der Blutentziehung tritt eine gewisse Verwässerung des Blutserums ein, aber nicht sofort und dann nur auf kurze Zeit.

Literatur.

1. A. Strubell, Verhandl. d. XVIII. Congr. f. innere Med. Wiesbaden 1900.
2. A. Strubell, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 69. H. 5, 6. 1901.
3. A. Strubell, Münch. med. Wochenschr. No. 15. 1902.
4. J. Grober, Centralbl. f. innere Med. 1900.
5. E. Reiss, Der Brechungscoefficient des Blutserums als Indicator für den Eiweissgehalt. Inaug.-Diss. Strassburg 1902.
6. E. Reiss, Beiträge z. chem. Phys. u. Path. IV. Bd. 1903.
7. E. Reiss, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharm. 51. Bd. 1904.
8. E. Reiss, Vortrag auf der 76. Versamml. deutscher Naturforscher und Aerzte zu Breslau 1904. Ref. in Münch. med. Wochenschr. No. 41. 1904.
9. H. Strauss, Deutsche Aerzte-Zeitung. 1901. 4.
10. H. Strauss, Die chronischen Nierenentzündungen in ihrer Einwirkung auf die Blutflüssigkeit. Berlin 1902.
11. H. Straus, Therapie der Gegenwart. 1903. S. 435.
12. H. Strauss, Verhandl. d. Vereins f. innere Medicin in Berlin. Bd. XXIV. 1905.
13. H. Strauss u. B. Chajes, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 52. H. 5 u. 6. 1904.
14. B. Chajes, Therapie der Gegenwart. 1904. H. 10.
15. A. Bickel, Verhandl. d. XX. Congr. f. innere Med. Wiesbaden 1902.
16. Engelman, Münch. med. Wochenschr. 1903. No. 41.
17. Pulfrich, Zeitschr. f. Instrumentenkunde. 1898. 4.
18. Refractometer Abbé'scher Construction. Catalog der Firma Zeiss. 1904.
19. E. Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. 2. Aufl. Berlin 1902.
20. Koranyi, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 33. 1898. Cit. nach Grawitz l. c.
21. A. Strubell, Der Aderlass. Berlin 1905.
22. Herz, Virch. Archiv. Bd. 133. — v. Jaksch, Zeitschr. f. klin. Medicin. 1893. Bd. 23. — Hammerschlag, Zeitschr. f. klin. Medicin. 1892. Bd. 21. — Cit. nach Strubell l. c.
23. T. Dunin, Ueber anämische Zustände. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge. No. 135. 1895.

XXVI.

Bemerkungen zu den Arbeiten von Frey über die Rolle des Glykokolls bei der Entstehung der Gicht.[1])

Von

Emil Abderhalden und **Alfred Schittenhelm.**

Es ist jüngst[1]) von Kionka auf Grund der Beobachtung, dass durch Glykokoll die Ausfällung von (saurem) Monoalkaliurat in alkalischen Lösungen von (neutralem) Dialkaliurat beschleunigt wird und auf Grund des Befundes von Glykokoll im Harn von Gichtkranken durch Ignatowski[2]) die Vermuthung ausgesprochen worden, dass dieser Aminosäure in der Aetiologie der Gicht eine Rolle zukomme. Kionka's Schüler Frey hat diese Ansicht durch einige Experimente bestätigt und so der Anschauung Kionka's scheinbar eine sichere Grundlage gegeben.

Unsere Mittheilung hat den Zweck, zu beweisen, dass die Schlüsse, die Frey aus seinen Versuchen gezogen hat, ganz unberechtigt sind. Auf die Gichttheorie von Kionka selbst gehen wir nicht ein. Frey hat zwei Experimente ausgeführt, die das Auftreten von Glykokoll im Organismus beweisen sollen. Er geht von folgender Ueberlegung aus. Der Lieblingssitz der gichtischen Erkrankung ist das Grosszehengelenk. Dieses ist in besonders hohem Maasse Traumen ausgesetzt, und zeigt deshalb speciell im Gelenkknorpel bei einer grossen Zahl von Menschen Veränderungen. Der Knorpel enthält Glykokoll. Es musste also geprüft werden, ob im verletzten Knorpel freies Glykokoll vorhanden ist. Frey berichtet, dass er die knorpligen Rippentheile sowie den Processus xiphoideus von Kaninchen auf Glykokoll untersucht hat, ohne jedoch diese Aminosäure nachweisen zu können. Nun quetschte er beim lebenden Thiere diese knorpligen Theile und vermochte nachher mit β-Naphthalinsulfochlorid Glykokoll zu isoliren. Ganz abgesehen davon, dass der Nachweis ganz ungenügend (es wird nur die Krystallform angegeben, sowie das Auftreten eines Sedimentes nach $BaCl_2$-Zusatz!) oder klarer ausgedrückt, überhaupt nicht geführt ist, möchten wir auf Folgendes hinweisen. Der Processus xiphoideus von Kaninchen wiegt nebst den knorpligen Rippentheilen trocken etwa 1 g. In einem speciellen Ver-

---

1) Diese Zeitschr. Bd. II. S. 1—45. 1905.

2) Ignatowski, A., Ueber das Vorkommen von Aminosäuren im Harn, vorzugsweise bei Gicht. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 42. S. 371. 1904.

suche war das Gesammtgewicht dieser Knorpeltheile bei einem mittelgrossen Kaninchen feucht 1,87 g, trocken (bei 110° getrocknet) 0,92 g. Der Stickstoffgehalt der ganzen Masse betrug nach Kjeldahl bestimmt 0,0734 g. Diese Stickstoffmenge entspricht höchstens 0,5 g Eiweiss. Nimmt man an, dass dieses 20 pCt. Glykokoll enthalten hat, dann würden, wenn durch eine Quetschung alles Glykokoll aus dem Eiweissmolekül abgetrennt würde, 0,1 g Glykokoll sich gebildet haben! Nun ist ja der Nachweis des Glykokolls mit β-Naphthalinsulfochlorid durchaus kein quantitativer, noch viel weniger ist anzunehmen, dass das ganze Knorpeleiweiss zerfallen ist, und sehr wenig wahrscheinlich ist auch, dass Glykokoll allein frei geworden sein sollte! Alle anderen Aminosäuren mussten auch vorhanden gewesen sein und folglich müsste Frey ein Gemisch von β-Naphthalinsulfoderivaten vor sich gehabt haben!

Frey sucht ferner den Nachweis zu erbringen, dass auch im Blut Glykokoll aus Harnsäure sich bilden kann. Wir haben seine Versuche wiederholt, indem wir zu einer 0,057proc. Lösung von saurem harnsaurem Natrium (= 0,05 g Harnsäure) das eine Mal 25 ccm, das andere Mal 30 ccm frisches Kaninchenblut zusetzten und nach Beigabe von Chloroform das Gemisch zwei Tage im Brutraum aufbewahrten. Nun wurde die Lösung vom Eiweiss befreit, und im Filtrat vom ausgefällten Eiweiss die Harnsäure mit der Kupfersulfat-Bisulfit-Methode gefällt. Das gewonnene Product wurde nach Horbaczewski gereinigt. Wiedererhalten wurden im ersten Falle 0,028 g Harnsäure, im zweiten Falle 0,025 g, somit etwa die Hälfte der zugesetzten Harnsäure. Selbstverständlich war ein weit grösserer Theil der Harnsäure, ja vielleicht sogar alle, unzersetzt, denn die gefundenen Werthe sind keine absoluten, weil beim Enteiweissen sicher Harnsäure mit zurückgehalten wird. Bei so kleinen Mengen sind Verluste unvermeidlich. Nimmt man jedoch an, dass thatsächlich die Hälfte der zugesetzten Harnsäure zersetzt worden ist, so wäre dennoch die Menge des gebildeten Glykokolls minimal. Nach Strecker[1]) zersetzt sich Harnsäure beim Erhitzen im geschlossenen Rohre auf 160—170° mit conc. Salzsäure in Glykokoll, Kohlensäure und Ammoniak nach folgender Gleichung $C_5H_4N_4O_3 + 5\ H_2O = C_2H_5NO_2 + 3\ CO_2 + 3\ NH_3$. Nimmt man an, dass im Körper der Abbau ebenso verläuft, und dass das gebildete Glykokoll nicht weiter zersetzt worden sei, so können aus 0,025 g Harnsäure nicht mehr als 0,011 g entstehen! Ganz abgesehen davon, dass Frey Glykokoll durchaus nicht einwandsfrei, d. h. überhaupt nicht nachgewiesen hat, darf man mit voller Bestimmtheit behaupten, dass es ganz unmöglich ist, in Versuchen mit so kleinen Mengen von Harnsäure das postulirte Zersetzungsproduct Glykokoll mit β-Naphthalinsulfochlorid sicher nachzuweisen.

Es existirt somit kein einziger Versuch, der die Theorie von Kionka stützen würde, und die Frage nach der Aetiologie der Gicht ist so offen wie nur je.

1) Compt. rend. LXVI. 536—539. 1886.

XXVII.

Aus dem Institut für medicinische Chemie und Pharmakologie der Universität Bern.

Ueber Anten's Methode der quantitativen Jodbestimmung im Harn.

Von

A. Heffter.

In seiner Abhandlung „Ueber die Ausscheidung des Jodes im Schweiss und Urin"[1]) behauptet Kellermann, dass bei der Jodbestimmung im Harn nach der Methode von Anten[2]) beträchtliche Jodverluste stattfänden. Da Herr Dr. Anten das von Baumann zur Jodbestimmung in der Schilddrüse benutzte Verfahren auf meine Veranlassung auf den Harn angewendet und geprüft hat, und weil diese Methode seitdem mehrfach im hiesigen Institut Anwendung gefunden hat[3]), sehe ich mich veranlasst, einige Bemerkungen zu den Ausführungen Kellermann's zu machen.

Dass es möglich ist, mittelst der Anten'schen Methode gute Resultate zu erhalten, geht aus den von Anten selbst und später von Lifschitz mitgetheilten Controlanalysen hervor, denen ich noch folgende hinzufüge, die Herr Fr. Berger, Assistent des Instituts, ausgeführt hat.

500 ccm jodfreien Harns werden mit 0,06 g Kaliumjodid versetzt. In je 10 ccm werden nach Anten's Methode gefunden:

1,16 mg Kaliumjodid = 96,7 pCt. der zugesetzten Menge
1,18 „ „ = 98,3 „ „ „ „
1,17 „ „ = 97,5 „ „ „ „

Diese Zahlen zeigen von neuem, dass diese Methode Resultate von genügender Genauigkeit liefert und in gleichem Sinne hat sie auch kürzlich G. Wesenberg[4]) beurtheilt.

Kellermann, der bei seinen Analysen nach der Anten'schen Methode aus mir unerklärlichen Ursachen beträchtliche Jodverluste gehabt haben will, setzt an

1) Diese Zeitschr. I. 687.

2) Ueber den Verlauf der Ausscheidung des Jodkaliums im menschlichen Harn. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XLVIII. 331.

3) Jenny, Ueber die Beeinflussung der Jodkaliumausscheidung durch Diuretica. Inaug.-Diss. Bern 1904. — Hirschfeld und Pollio, Ueber die Resorption von Jod aus Jodkalisalben. Arch. f. Derm. u. Syphilis. LXXII. Heft 2. 1904. — S. Lifschitz, Ueber die Jodausscheidung nach grossen Jodkaliumdosen etc. Arch. f. Derm. u. Syphilis. LXXV. Heft 2/3. 1905.

4) Die percutane Jodapplication. Therap. Monatsh. April 1905.

ihre Stelle ein anderes Verfahren, bei dem auf die Veraschung des Harns verzichtet wird. In dem mit Thonerdehydrat geklärten Harn wird das Jod direct auf kolorimetrischem Wege bestimmt. Diese Methode, die im Princip bereits im Jahre 1868 von Struve[1]) angegeben wurde, soll nach Kellermann bessere Ergebnisse liefern, als die Veraschungsmethode. Gerade das Umgekehrte ist richtig. Gewisse Harnbestandtheile haben die Eigenschaft, Jod zu binden[2]) und verhindern seinen Uebertritt in den Schwefelkohlenstoff. Auf diesem Jodbindungsvermögen des Harns beruht ja die bekannte Thatsache, dass sehr kleine Jodmengen direct mittelst der gebräuchlichen qualitativen Reactionen nicht nachweisbar sind, sondern erst nach dem Veraschen, d. h. nach dem Zerstören der jodbindenden Substanzen[3]). Es ist ohne Weiteres klar, dass nach dem Kellermann'schen Verfahren weniger Jod gefunden werden muss, als nach der Anten'schen Methode.

Um zu zeigen, wie gross die auf diese Weise entstehenden Verluste sind, habe ich eine Reihe von Analysen nach beiden Methoden ausführen lassen.

I. In 500 ccm Harn werden 0,06 g Kaliumjodid aufgelöst. In je 10 ccm werden nach Kellermann gefunden:

1,04 mg Kaliumjodid = 86,7 pCt. der zugesetzten Menge
1,06 „ „ = 88,3 „ „ „ „

Im gleichen Harn (siehe oben) wurden nach Anten 96,7—98,3 pCt. gefunden.

II. Die nachfolgende Versuchsreihe ist an einer Patientin der Berner dermatologischen Klinik angestellt worden, die täglich 2,0 Kal. jodat. erhielt.

Datum	Harnmenge in 24 Stunden	Kaliumjodid im Harn nach Anten	Kaliumjodid im Harn nach Kellermann	Kaliumjodidmenge nach Kellermann in Procenten der nach Anten enthaltenen Mengen
10. VI.	1300	1,001 g	0,962 g	96,1
11. „	1460	0,993 „	0,934 „	94,1
12. „	710	1,150 „	1,051 „	91,4
13. „	1250	0,575 „	0,530 „	92,1
14. „	730	0,715 „	0,613 „	85,7
15. „	2050	1,271 „	1,230 „	96,8
16. „	760	1,216 „	1,201 „	98,7
17. „	1315	1,368 „	1,236 „	90,4
18. „	1415	0,962 „	0,736 „	76,5

Diese Zahlen zeigen deutlich genug, dass bei der kolorimetrischen Bestimmung des Jods direct im Harn wechselnde Mengen von Jod verloren gehen und dass daher die Methode Kellermann's hinter der von Anten an Genauigkeit zurücksteht.

1) Journal f. pr. Chemie. CV. 429.

2) Die Literatur über die jodbindenden Harnbestandtheile ist zusammengestellt bei Marung, Ueber das Verhalten des Jods zum Harn. Arch. internat. de pharmacodynamie. VII. 369. 1900.

3) Neubauer u. Vogel, Analyse des Harns. 10. Aufl. S. 606.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.



XXVIII.

Aus der II. med. Klinik und dem thierphysiologischen Institut der landwirthschaftl. Hochschule zu Berlin.

Ueber regulirende und compensirende Vorgänge im Stoffwechsel der Anämischen.

Von

Dr. **L. Mohr**,
klin. Assistenten.

So verschieden nach Aetiologie, Wesen und Bedeutung für den Organismus die als Anämie bezeichneten Krankheitsbilder auch sein mögen, ein Punkt ist allen gemeinsam: die Verarmung an Hämoglobin. Diese war nun auch von jeher der Angelpunkt, an dem alle Betrachtungen über den Stoffwechsel der Anämischen einsetzten.

Aus der Annahme, dass Hämoglobinabnahme zur Verringerung des Sauerstoffgehaltes im Blute führe und dass die Grösse der Sauerstoffzufuhr bestimmend für den Sauerstoffverbrauch in den Geweben sei, folgerte man, dass Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureproduction bei den Anämien herabgesetzt und mithin die Oxydationen geringer als normal werden.

Die experimentelle Grundlage dieser Auffassung bildeten die Versuche Bauer's[1]), welche an anämisch gemachten Hunden angestellt waren. Bauer wollte zunächst Aufschluss darüber erhalten, wie die Fettansammlung in den Organen von Menschen, die nach Blutverlusten und bei chronischen Anämien beobachtet wird, zu Stande käme. Er entzog einem 4,5 kg schweren Hunde etwa 20—28 pCt. seines Blutes und fand neben den später zu besprechenden Aenderungen im Eiweissstoffwechsel zunächst keine Aenderung der Kohlensäureabgabe und der Sauerstoffaufnahme, dagegen stellten sich beide vom folgenden Tage nach dem Eingriff auf ein niedrigeres Niveau, sodass die Sauerstoffaufnahme etwa 36 pCt. weniger, die Kohlensäureabgabe etwa 22 pCt. weniger als die früheren Werthe aus gesunden Tagen betrug. Dabei trat die Abnahme der Sauerstoffaufnahme früher als die Aenderung der Kohlensäureabgabe ein. Trotzdem die Resultate Bauer's in seinen einzelnen Versuchen schwankend waren, glaubte er dennoch aus ihnen auf eine Herab-

---

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 8. S. 585.

setzung des Gaswechsels schliessen zu dürfen, die speciell in einer Hemmung der Fettverbrennung, insbesondere des aus dem Eiweiss ent-entstandenen gegeben sei.

An Bauer's Untersuchungen schliessen sich weiterhin an Untersuchungen Finkler's[1]), der nach erschöpfenden Aderlässen bei Kaninchen Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureabgabe in den nächsten Stunden nach dem Eingriff unverändert fand; ferner solche von Lukjanow[2]), der bei Ratten sofort nach dem Aderlass ein Steigen des Sauerstoffverbrauchs um 10,9—10,5 pCt., bei einem Hunde um 10,6 pCt. fand. Am nächsten Tage waren die Werthe wieder normal. Beim Kaninchen fand ferner Frédéricq[3]) in zahlreichen Experimenten bald nach dem Aderlass Sinken der Sauerstoffzehrung um 9 pCt., welche er damit begründet, dass seine Thiere sich auf der Höhe der Verdauung befanden und der starke Eingriff Stillstand der Verdauungsthätigkeit verursacht habe.

Die Versuche Bauer's, soweit sie sich auf die erste Zeit nach dem Aderlass beziehen, sind also mehrfach bestätigt. Man hätte aus ihnen schliessen dürfen, dass die Oxydationen bei den acuten Anämien nicht vermindert sind; denn gerade zur Zeit der relativ grössten Blutarmuth war der respiratorische Gaswechsel normal oder stieg sogar um ein Geringes. Obwohl schon Voit[4]) den Versuchen Bauer's diesen Schluss entnahm, haben die klinischen Pathologen im Sinne Bauer's den Absturz des Gaswechsels in der späteren Periode als charakteristisch für die acute Anämie betrachtet und die Lehre übernommen, dass nicht nur der acute Blutverlust, sondern jede Anämie die Oxydationen im Körper verminderе. Es zeigte sich aber bald, dass nicht einmal für die acute Anämie die Versuche Bauer's allgemeine Geltung bewahrten. Gürber[5]) hat bei Kaninchen, denen er noch grössere Blutverluste als Bauer seinen Hunden beibrachte, mit und ohne nachfolgenden Ersatz der verlorenen Blutmenge durch Kochsalz- und Rohrzuckerlösungen keine wesentliche Aenderung des respiratorischen Gaswechsels feststellen können, eher war derselbe noch um ein Geringes gesteigert. Gürber zieht aus seinen Versuchen den Schluss, dass Hämoglobinverarmung nicht mit Einschränkung der Oxydationen einhergeht, sondern dass bei maximaler Blutentziehung die Thiere eben sterben, sobald ihnen die zum Leben nöthige Sauerstoffmenge nicht mehr zur Verfügung steht.

Trotz dieser den Bauer'schen Versuchsergebnissen widersprechenden Befunde von Gürber, wird man die Versuche von Bauer nicht als unrichtig betrachten dürfen. Der Widerspruch liegt wahrscheinlich in ganz äusserlichen Bedingungen. Bauer hat seine Versuche in einem nach dem Princip von Pettenkofer und Voit construirten Apparat angestellt, in welchem bekanntlich absolut gleichmässiges Verhalten der Versuchsthiere hinsichtlich der Ausschaltung von Muskelbewegungen nicht gewährleistet

1) Pflüger's Arch. Bd. X. S. 638.
2) Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 8. S. 336.
3) Citirt n. v. Noorden, Path. d. Stoffwechsels. Berlin 1893. S. 333.
4) Physiol. des Stoffwechsels. Herrmann's Handb. d. Physiol. S. 226.
5) Münch. med. Wochenschr. 1892. S. 416.

ist. Schon geringgradige Bewegungen können aber die Ausschläge im Gaswechsel ganz erheblich beeinflussen. Die Gefahr, dass die Versuche von Bauer durch diese Verhältnisse getrübt sind, liegt um so näher, als er den Normalzustand der Thiere, in dem sie voraussichtlich lebhafter waren als nach der Blutentziehung, mit dem späteren Krankheitszustand verglichen hat.

Um so werthvoller sind die Versuche an völlig ruhenden, blutarmen Menschen, in denen mit Hülfe der Zuntz-Geppert'schen Methode der aufgenommene und verbrauchte Sauerstoff direct gemessen wurde. Schon Pettenkofer und Voit[1]) hatten früher den Stoffverbrauch eines ruhenden Kranken mit hochgradiger Leukämie im Pettenkofer-Voit'schen Apparat bestimmt und gefunden, dass trotz der Verminderung der Sauerstoffträger im Blut die Verbrennungen genau so gross waren, wie im Körper eines ruhenden Gesunden bei gleicher Nahrung. In umfassenden Untersuchungen bei Anämien verschiedenster Schwere und Aetiologie hat zuerst Kraus[2]) mittelst der genannten Zuntz-Geppert'schen Methode den Gaswechsel anämischer Menschen untersucht. Zur Beobachtung kamen perniciöse Anämien, Leukämie, Chlorose, secundäre Anämien (Tuberculose, Carcinom), und dabei stellte sich heraus, dass pro Kilo Körpergewicht der Sauerstoffverbrauch bei all' diesen Kranken nicht kleiner als beim Gesunden war, dass im Gegentheil die Sauerstoffwerthe entweder an der oberen Grenze des Normalen standen oder dieselbe überschritten. So fand Kraus bei einer Frau mit perniciöser Anämie pro Körperkilo und Minute eine Sauerstoffaufnahme von 4,36 bezw. 4,71 ccm, eine Kohlensäureabgabe von 3,10 bezw. 3,34 ccm. Ein 20 jähriges, an typischer Chlorose leidendes Mädchen hatte einen Sauerstoffverbrauch von 4,94—5,29 ccm, eine Kohlensäureabgabe von 3,51—3,89 ccm. In einigen Fällen von Leukämie schwankte der Sauerstoffverbrauch von 4,42—5,03 ccm, die Kohlensäureabgabe von 3,47—4,05 ccm. In einem anderen Fall von Leukämie war der Sauerstoffverbrauch noch höher. Er betrug 5,21 bezw. 5,52 ccm und die Kohlensäureabgabe schwankte zwischen 4,05 und 4,36. Ganz ähnliche Zahlen ergaben sich in Fällen von secundärer Anämie nach Blutungen oder bei Carcinom.

Aus diesen Ergebnissen, sowie aus den Arbeiten von Bohland-Geppert-Meyer[3]), Nehring und Thiele[4]), Magnus-Levy[5]) ergiebt sich der unabweisbare Schluss, dass der Gaswechsel anämischer ruhender Menschen durchaus normal, unter Umständen sogar erhöht sein kann, jedenfalls nicht, wie man früher annahm, herabgesetzt ist.

Aber nicht nur der Gaswechsel in der Ruhe steht unter dem Zeichen ausreichender Sauerstoffzufuhr. Es hat weiterhin auch Kraus[6]) gezeigt, dass der Gaswechsel der Anämischen durch Massnahmen, welche erfahrungsge-

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 5. S. 319.
2) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 22. S. 449.
3) Berl. klin. Wochenschr. 1893. S. 417.
4) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 30. S. 41 ff.
5) Berl. klin. Wochenschr. 1895. No. 30.
6) l. c. und die Ermüdung als Maass der Constitution. Bibl. med. III. 1. 1898.

mäss den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureproduction erhöhen, einer weiteren, unter Umständen erheblichen Steigerung fähig ist. Ausgehend von der fruchtbringenden Fragestellung, dass die pathologische Störung dann besonders hervortreten müsste, wenn die Anforderungen an den kranken Organismus steigen, hat Kraus den Gaswechsel bei arbeitenden chlorotischen und sonst anämischen Menschen bestimmt. Es zeigte sich, dass das Blut dieser Individuen, dessen Hämoglobingehalt bis auf ein Drittel und weniger reduzirt war, noch im Stande ist, eine Sauerstoffmenge zu beschaffen, die zur Leistung einer in weiten Grenzen schwankenden Arbeit ausreichte. Erst bei ziemlich bedeutender Arbeit trat bei diesen Kranken die Erscheinung im Verhalten des respiratorischen Gaswechsels zu Tage, welche wir seit den Untersuchungen von Speck[1]) und der Zuntz'schen Schule[2]) über den Einfluss der Muskelarbeit auf den Gaswechsel als Zeichen der Ermüdung kennen. Unter diesen Umständen kam es zu einem Ansteigen des respiratorischen Quotienten, der dauernd hoch blieb, und im Gegensatz zu dem bei einfacher Ermüdung am gesunden Menschen beobachteten Verhalten auch nicht nach vorübergehendem Ausruhen niedriger wurde. Dies bedeutet aber ein Versagen der Sauerstoffzufuhr, während dabei die Kohlensäureproduction und ihre Ausscheidung ganz analog den alten Versuchen Pflüger's am entbluteten Frosche weiterging.

Aus den letzterwähnten Thatsachen geht nun zweifellos hervor, dass zwar der Ruhestoffwechsel durchaus normal ablaufen kann, dass aber die Beschaffung von Reservevorräthen an Sauerstoff zur Leistung von Arbeit, die einen grösseren Verbrauch von Sauerstoff bedingt, eingeschränkt ist. Alles in Allem ergiebt sich aber aus den bisherigen Betrachtungen, dass die vom Thierexperiment herübergenommene Lehre, wonach chronische Blutarmuth die gesammten Oxydationen verminderc, falsch ist. Wir erfahren, dass trotz der Verarmung des Blutes an Sauerstoffträgern das Pflüger-Voit'sche Grundgesetz, dass der Verbrauch an Sauerstoff bestimmt wird durch den Bedarf und nicht durch die Höhe der Zufuhr, auch bei den Anämien Geltung behält.

Im Gegensatz zu diesen Thatsachen stehen nun Anomalien im Stoffwechsel anämischer Individuen, welche man immer als Folgeerscheinungen von Mangel an O_2 gedeutet hat. Zunächst gehört hierher, die von Bauer[3]) gefundene Vermehrung der Eiweisszersetzung nach Blutentziehung. Bauer fand nämlich, dass ein 20 kg schwerer Hund, der vor dem Aderlass im Stickstoffgleichgewicht 3,08 und 3,0 g Stickstoff

1) Physiologie des menschl. Athmens. 1892.

2) N. Zuntz, Ueber den Stoffverbrauch des Hundes bei der Muskelarbeit. Pflüger's Arch. Bd. 68. S. 10. — Zuntz und Lehmann, Untersuchungen über den Stoffwechsel des Pferdes. Landwirthsch. Jahrb. Bd. 18. 1899. — Zuntz und Schumburg, Physiologie des Marsches. Berlin. 1901. — Katzenstein, Ueber die Einwirkung der Muskelthätigkeit auf den Stoffverbrauch des Menschen. Pflüger's Arch. Bd. 49. S. 330. — A. Löwy, Die Wirkung ermüdender Muskelarbeit auf den respiratorischen Stoffwechsel. Pflüger's Arch. Bd. 49. S. 405.

3) l. c. S. 579 ff.

ausschied, nach dem Aderlass 5,36, 4,71 und 4,19 g Stickstoff abgab. Ein neuer Aderlass steigerte die Stickstoffausfuhr auf 5,77 und 4,68 g. Bei voller Ernährung im Stickstoffgleichgewicht ergab sich bei einem anderen Thier, dass die Stickstoffausscheidung von 17,06 und 17,13 g nach dem Aderlass auf 20,3, 20,08, 19,60 und 17,06 g stieg. Aehnliche Resultate mit noch stärkeren Ausschlägen verzeichnet Jürgensen[1]).

Man hat auch diese Versuche ohne Weiteres auf klinische Verhältnisse übertragen und den gesteigerten Eiweisszerfall nach schweren Blutungen ohne Weiteres auf die menschliche Pathologie übertragen. Dagegen hat sich zuerst v. Noorden[2]) ausgesprochen, dem es nicht gelungen war, in Fällen schwerer Magenblutungen die geforderte Mehrausscheidung von Stickstoff zu finden. Ebensowenig gelang es Ascoli und Draghi[3]) nach Aderlässen bei Menschen. Trotz dieser negativen Versuche wird man bei Berücksichtigung einiger in der Literatur vorliegenden Angaben die Möglichkeit einer vermehrten Eiweisszersetzung nach acuten Blutverlusten zugeben müssen, wenn auch die von den Autoren gemeldeten Fälle nicht eindeutig sind, da fieberhafte und andere den Eiweissstoffwechsel tangirende Complicationen entweder gleichzeitig vorhanden oder direct der Blutung vorausgegangen waren. Dieser Einwand gilt für den Fall von Bauer[4]), bei dem es sich um eine Pneumonie, vielleicht auch für den von Magnus-Levy[5]), wo ein an Purpura haemorrhagica leidender Kranker eine Angina hatte, ferner für die Fälle von May[6]) und von van der Wey[7]), wo Leukämiekranke nach Nasen- bezw. Darmblutungen vermehrte Stickstoffausscheidung aufwiesen. Vorsicht ist ferner erst recht bei vermehrter Stickstoffausscheidung nach Magenblutungen geboten. Hier kann durch Resorption des in den Darm ergossenen Blutes die Erhöhung der Stickstoffausscheidung im Urin bedingt sein. Nur besonders hohe durch Resorption zerfallener Blutelemente im Darm schwer erklärbare Steigerung der Stickstoffausfuhr lässt den Schluss auf einen ursächlichen Zusammenhang mit der durch den Blutverlust als solcher bedingten Schädigung zu. Unter Berücksichtigung dieses Momentes ist nun eine Beobachtung von Interesse, die ich im folgenden mittheile[8]):

Es handelt sich um einen 36jährigen Mann, der am Tage vor seiner Aufnahme ins Krankenhaus starkes Bluterbrechen hatte. Eine weitere Blutung erfolgte am ersten Tage seiner Aufnahme und wiederholte sich am 3. Tage nach derselben. Die Nahrungsaufnahme sistirte vollständig während der Beobachtung und nur vom 5. Tage nach der

---

1) Cit. bei v. Noorden, Lehrbuch der Path. des Stoffwechsels. S. 338 und J. Bauer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 8. S. 583.

2) Charité-Annalen. XVI. S. 225.

3) Berl. klin. Wochenschr. 1900. S. 1055.

4) l. c. S. 583.

5) Virch. Arch. Bd. 152. S. 119.

6) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 50. S. 401.

7) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 57. S. 293.

8) Der Fall stammt aus dem Krankenhaus in Frankfurt a. M., wo ich ihn als Assistent beobachtet habe.

letzten Blutung ab erhielt der Kranke Traubenzuckerklysmen von 40 g, so dass im Tage 120 g Traubenzucker zugeführt wurden. Die einschlägigen Zahlen für die Stickstoffausscheidung sind folgende:

Am ersten Tage nach der Blutung 24,25 g Stickstoff, am zweiten Tage 23,88, am dritten 16,97 (Blutung), am vierten 20,34, am fünften 19,67, am sechsten 15,38, am siebenten 12,79 und am achten Tage 13,54 g.

Selbst unter der Annahme, dass erhebliche Mengen Blutes sich in den Darm entleert und daselbst resorbirt worden sind, lässt sich die an einzelnen Tagen ausserordentlich hohe Stickstoffausscheidung nicht erklären. Denn die Stickstoffwerte, die man aus dem Hungerzustande des Kranken erklären könnte, sind bedeutend höher als normaler Weise nach den bisher vorliegenden Versuchen an hungernden Menschen festgestellt worden sind. Wollte man aber das Plus an Stickstoff, das über den Hungerwerth sich erhebt auf resorbirtes Blut beziehen, so käme man zu ganz exorbitanten mit der Fortdauer des Lebens wohl kaum verträglichen Blutverlusten. Ich glaube deshalb, dass hier ein Wahrscheinlichkeitsbeweis für den vermehrten Eiweisszerfall nach akuten Blutungen beim Menschen gegeben ist.

In Fällen chronischer Anämie galt lange Zeit der Satz vom vermehrten Eiweisszerfall unbestritten. Es hat aber zuerst von Noorden gezeigt, dass auch bei perniciösen Anämien Eiweissansatz möglich ist und ebenso geht dies aus einigen späteren Untersuchungen hervor [v. Steyskal und Erben[1]), H. Strauss[2])]. Neuerdings hat Rosenquist[3]) in einer umfassenden Arbeit die Verhältnisse des Eiweissstoffwechsels bei chronischen Anämien dargelegt und gezeigt, dass in dem protrahirten Verlauf der Erkrankung es bald zur Stickstoffabgabe, bald zum Stickstoffansatz kommt, und dass die Variationen im Eiweissstoffwechsel durchaus unabhängig von dem Verhalten des Blutbildes verlaufen. Vermehrte Stickstoffabgabe entspricht keineswegs gleichzeitiger Verminderung der Erythrocyten im Blut und ebensowenig geht mit Verbesserung des Blutbildes Ansatz von Stickstoff einher. Aehnliche Ergebnisse hatten frühere Beobachtungen bei Leukämie und Chlorose geliefert [siehe von Noorden[4])]. Damit ist aber die Unabhängigkeit des Eiweissstoffwechsels von der Masse der Sauerstoffträger dargethan und es geht daraus hervor, dass man unmöglich den vermehrten Eiweissumsatz bei Anämien auf Mangel an Sauerstoff schlechthin zurückführen kann. In der That sind wir ja auch heute berechtigt, für gewisse Formen der chronischen Anämie die Ursachen des vermehrten Eiweissumsatzes in anderen Momenten zu sehen. Wir vermuthen, dass es sich da um die Einwirkung toxischer Agentien handelt, welche den Protoplasmabestand der Zelle schädigen. Nur bei einer einzigen dieser Formen — der Bothriocephalus-Anämie — sind wir über dieses Moment hinreichend unterrichtet: Es ist vorzüglich durch die exacten Unter-

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 40. S. 165 ff.
2) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 41. S. 280 ff.
3) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 49. S. 193 ff.
4) Pathologie des Stoffwechsels. 1893. S. 339 u. 340.

suchungen von Rosenquist festgestellt, dass mit der Abtreibung des Wurms der gesteigerte Protoplasmazerfall aufhört und die Heilung der Kranken auch ohne weitere Medikation eintritt. Und es geht ferner aus der von Schaumann[1]) ermittelten Thatsache, dass der Extract des Wurms hämolytisch wirkt, der toxische Charakter der bei der Bothriocephaluserkrankung gesetzten Schädigung hervor. Interessant und durchaus im Sinne dieser Thatsache sprechend ist die neuerdings von Isaak und van den Velden[2]) in unserer Klinik gefundene Präcipitinbildung im Blute dieser Wurmkranken.

Daraus geht jedenfalls hervor, dass in Fällen klinischer Anämien die Annahme, O_2-Mangel sei die Ursache von Stoffwechselstörungen, nicht ohne Weiteres zulässig ist, selbst wenn diese Störungen Analogien in den Zuständen haben, bei denen in der That Sauerstoffmangel vorhanden z. B. bei der Athmung sauerstoffarmer Luftgemische, in verdünnter Luft, im pneumatischen Cabinett, oder im Hochgebirge. Unter solchen Verhältnissen treten ja bekanntlich sehr drastische Störungen auf, wie neuerdings Zuntz und seine Mitarbeiter wieder gezeigt haben. In der That findet man auch im Stoffwechsel des im Hochgebirge lebenden Menschen und der Anämie gewisse Analogien. Beiden gemeinsam ist die Steigerung des O_2-Verbrauchs, der, wie wir gesehen haben, von fast allen Autoren bei anämischen Kranken gefunden wurde. Diese Thatsache schliesst nun nicht ohne Weiteres aus, dass im Ablauf des Stoffwechsels der Blutarmen und bei in verdünnter Luft lebenden Menschen in bestimmten Zellgebieten des Körpers, wo ein grösserer Bedarf an Sauerstoff herrscht, localer O_2-Mangel vorhanden ist. Das scheinbar Paradoxe dieser Annahme fällt weg, wenn der Mehrverbrauch an O_2 der verstärktem Athem- und Herzthätigkeit, die bei schwer anämischen Kranken und auch bei Menschen im Hochgebirge ganz auffallend ist, zur Last gelegt wird. Die Möglichkeit eines localen partiellen O_2-Mangels wäre somit nicht unvereinbar mit der Thatsache, dass sich im O_2-Verbrauch eine Herabsetzung der Oxydationen bei den Anämien nicht nachweisen lässt.

Auf der andern Seite muss man aber beachten, dass die als Folgen des O_2-Mangels angesehenen Erscheinungen weder für diesen charakteristisch noch gerade bei den Anämien ein regelmässiger und eindeutiger Befund sind.

Das gilt sowohl für das Verhalten der stickstoffhaltigen wie stickstofffreien Bestandtheile des Harns, für die Blutalkalescenz und die bei Anämien beobachteten Organverfettungen. Vor allem interessirte die Frage, ob bei Anämien die stickstoffhaltigen Substanzen bis zu ihren Endproducten im Organismus verbrannt und im Harn ausgeschieden werden. Nach den vorliegenden Untersuchungen wird auch bei Anämien verschiedensten Ursprungs die Hauptmasse der Eiweisszersetzungsproducte wie in der Norm als Harnstoff ausgeschieden. Nur in zwei Fällen von fortgeschrittener perniciöser Anämie fanden von Noorden und Voges[3]) geringere Harnstoffwerthe (67,9—74,0 pCt.). Doch handelt es

1) Volkmann's Sammlung klin. Vorträge. No. 287. 1900.
2) Deutsche med. Wochenschr. 1904. S. 982.
3) Path. des Stoffw. 1893. S. 352.

sich um Patienten mit Oedemen. Den NH_3-Stickstoff fand Voges in einigen Fällen von Chlorose und nach acuten Blutungen mässig, in einem Fall von perniciöser Anämie wesentlich erhöht. In einigen Fällen von perniciöser Anämie haben H. Müller[1]) und Laache[1]) Leucinkrystalle im Harn gefunden. Auch von Noorden[2]) erhob einmal einen ähnlichen Befund; jedoch ist die Anwesenheit von Leucin nicht sicher gestellt.

Dagegen konnte er in zwei Fällen sub finem vitae zweifellos Tyrosin im Harn nachweisen, nachdem ihm in fünf anderen Fällen von perniciöser Anämie sowie bei Chlorosen und acuten Blutungen der Nachweis missglückt war. Ebenso hat Laache[1]) dreimal Tyrosin im Harn gefunden. So interessant gerade die letztgenannten Befunde sind, weil es sich hier um sauerstoffärmere Körper als Harnstoff handelt, die man deswegen als die Produkte einer unvollkommenen Oxydation in Folge Sauerstoffmangels deuten könnte, so muss doch betont werden, dass ein solcher Schluss durchaus nicht zulässig ist. Denn man findet gerade diese und ähnliche Substanzen, wie durch neuere Forschungen festgestellt ist, bei krankhaften Störungen, die mit Sauerstoffmangel nichts zu thun haben. Hierher gehört die Alkaptonurie und die Cystinurie. Lange bekannt ist ferner das Auftreten von Aminosäuren im Harn bei acuter gelber Leberatrophie, bei Phosphorvergiftung. Neuerdings ist Glykokoll bei der Gicht [Ignatowski[3])] im Diabetes (eigene, nicht publicirte Versuche) und vielleicht selbst in der Norm [Embden[4])] gefunden worden. Ausserdem hat im Diabetes Abderhalden[5]) Tyrosin nachgewiesen, ein Befund, den ich gleichfalls erhoben habe. Das Erscheinen dieser Substanzen im Harn hängt von ganz anderen Momenten als von O_2-Mangel ab. Man muss gerade im Hinblick darauf, dass ausgesprochene pathologische Organ- und Organsystem-Veränderungen mit ihrem Erscheinen parallel gehen, daran denken, dass es nicht der Mangel an O_2 im Blute ist, welcher ihr Auftreten bedingt, sondern die mangelnde Fähigkeit bestimmter Zellen der Organe, den vorhandenen O_2 zu verwerthen.

Dafür spricht besonders der Umstand, dass man bei uncomplicirten, reinen Fällen von Anämie, acuten Blutungen und Chlorose, jene Substanzen bisher nicht gefunden hat, trotz eifrigen Suchens (v. Noorden), wohl aber bei der perniciösen Anämie und Leukämie, wo das Spiel der bei ihrer Entstehung und Ausscheidung thätigen Kräfte complicirt und schwer zu übersehen ist.

Ebenso wenig lässt sich aber weiterhin das Verhalten des Harnsäurestoffwechsels für das Vorhandensein von O_2-Mangel bei den Anämien verwerthen.

Man hat ihm früher eine grosse Bedeutung in der Beweisführung

1) Cit. bei v. Noorden, l. c., S. 352.
2) l. c. S. 352.
3) Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 42. S. 371.
4) Verhandl. des Congresses f. innere Med. 1905. S. 304—307.
5) Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 44. S. 51 u. 52.

zugemessen, dass der Stoffwechsel der Anämischen unter dem Zeichen des Sauerstoffmangels steht, aber auch hier hat sich die Sachlage zu Ungunsten der älteren Auffassung verschoben. Die zuerst von Bartels[1]) beobachtete zweifellos richtige Thatsache, dass bei den verschiedensten Formen der Anämie und der Leukämie es zur Vermehrung der Harnsäureausscheidung im Harn kommt, ist durch neuere Untersuchungen durchaus sicher gestellt (Lit. bei Kaufmann und Mohr[2]). Das Wesentliche liegt jedoch in dem Wechsel der Anschauungen, der sich auf dem Gebiete des Harnsäure- und des Purinbasenstoffwechsels vollzogen hat. Im Gegensatz zu der älteren Auffassung, welche in der Harnsäure ein intermediäres Product des Eiweissstoffwechsels sah, ist heute einwandsfrei bewiesen, dass der weitaus grösste Theil der im menschlichen Organismus gebildeten Harnsäure und ihrer Vorstufen, der Purinbasen, durch Oxydation nukleinhaltigen Materials entsteht, zum kleinsten Theil auf synthetischem Wege durch Verkettung zweier Harnstoffgruppen mit Säuren und Alkoholen, die durch eine Gruppe von 3 Kohlenstoffatomen ausgezeichnet sind [Wiener[3])]. Die auf den genannten Wegen entstandene Harnsäure muss nun allerdings auch heute noch als intermediäres Stoffwechselproduct angesehen werden; denn ein Theil der im Organismus gebildeten Harnsäure geht durch Oxydation in Harnstoff über (Wöhler und Frerichs, Salkowski, Weintraud, Burian und Schur u. A.). Trotzdem darf die bei Anämien beobachtete Harnsäurevermehrung nicht als Ausdruck mangelhafter Oxydation in Folge Sauerstoffmangels betrachtet werden. In Analogie mit den bekannten Fütterungsversuchen von Nukleinsubstanzen, wonach eine Vermehrung der Harnsäure im Blut und im Harn auftritt, müssen wir auch bei den Anämien eine Ueberladung des Blutes mit den Zersetzungsproducten der Nukleinsubstanzen annehmen, die entweder in Folge pathologisch gesteigerten Zerfalls oder durch im Grunde genommen rein physiologische Vorgänge, z. B. lebhafte Neubildung und rascheren Zerfall kernhaltiger junger Blutelemente entstanden ist. So erkläre ich mir jedenfalls die in meinem oben erwähnten Falle von acuter Anämie nach Magenblutung beobachteten hohen Harnsäurewerthe. Dieselben betrugen an den einzelnen Beobachtungstagen 1,87, 1,86, 1,47, 1,38, 0,94, 0,96, 0,72, 0,88 g. In Uebereinstimmung mit dieser Beobachtung steht auch die von Rosenquist[4]) gemeldete und in gleichem Sinne gedeutete Thatsache, dass bei perniciösen Anämien im Stadium der Besserung des Blutbildes die Harnsäure- und Purinbasenausscheidung bei gleichzeitiger Vermehrung der Phosphorsäureausscheidung im Harn in die Höhe geht.

---

1) Cit. bei v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. S. 349.

2) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 74. S. 141, 348, 586ff.

3) Verhandl. des XIX. Congr. f. inn. Med. 1901. S. 338 u. Beitr. zur chem. Phys. u. Path. Bd. II. S. 42. 1902.

4) l. c. S. 314.

Nachdem Hoppe-Seyler[1]) und seine Schüler [Araki[2]), Irisawa[3]), Zillesen[4])] auf das Vorkommen von Milchsäure in Harn und Blut von Thieren hingewiesen hatten, bei denen entweder durch Behinderung der Sauerstoffzufuhr in Folge Dyspnoe oder durch Arterienunterbindung und durch starke Aderlässe Sauerstoffmangel erzeugt wurde, hat man auch bei anämischen Zuständen des Menschen auf Milchsäure gefahndet; die Ausbeute ist jedoch sehr spärlich. von Noorden (l. c.) fand in zwei Fällen schwerer perniciöser Anämie kurz vor dem Tode Milchsäure im Harn; dagegen misslang ihm der Nachweis in zwei Fällen profuser Magenblutung.

Das Nichterscheinen der Milchsäure oder anderer organischer Säuren im Harn spricht noch nicht gegen ihre abnorme Bildung im Körper überhaupt. Man könnte vor allem aus einer Beobachtung, die man bei schwer anämischen Kranken häufig macht und auf die ich später noch zurückkommen werde, ihre Anwesenheit vermuthen. Aus klinischen Erfahrungen ist bekannt, dass perniciös anämische Kranke häufig eine verstärkte und vertiefte Respiration zeigen, die möglicherweise durch Athemreize bedingt ist, wie die verstärkte Athmung bei der Muskelarbeit und beim Aufenthalt in verdünnter Luft [Geppert und Zuntz[5])]. Wie Lehmann[6]) gezeigt hat, handelt es sich hierbei um das Auftreten von sauren leicht oxydablen Produkten, die jedoch nicht im Harn ausgeschieden werden, sondern weiter oxydirt werden [A. Loewy[7])]. Da es sich in diesen Fällen also um ähnliche, wenn nicht identische Substanzen handeln könnte, wäre das Auftreten von Milchsäure und anderen intermediären Substanzen im Blute nicht unwahrscheinlich.

Darauf könnte auch das Verhalten der Blutalkalescenz hinweisen, die in Fällen von acuten Blutenziehungen nach Zuntz vermindert sein soll, ebenso in Fällen schwerer perniciöser Anämie, wie vielfach festgestellt worden ist. Bei der Chlorose findet man die Blutalkalescenz normal oder erhöht. Der Gegensatz zwischen Chlorose und den anderen Anämien beweist, wie von Noorden[8]) hervorhebt, dass die Abnahme der Alkalescenz mehr von einem die Anämie selbstständig begleitenden Protoplasmazerfall als von der Hämoglobinarmuth des Blutes abhängt. Der Gewebszerfall liefert organische und anorganische Säuren ins Blut: Schwefelsäure, Phosphorsäure, Säuren der Fettreihe, Milchsäure. Kraus fand bei schneller Zerstörung der Erythrocyten Glycerinphosphorsäure, das Spaltproduct des Lecithins der rothen Blutkörperchen.

Man darf nun einerseits bei der Bewerthung der meisten Befunde von Essigsäure, Ameisensäure, Milchsäure im Blute etc. nicht vergessen, dass es sich meist nur um den qualitativen Nachweis dieser Substanzen im

1) Virchow's Festschr. 1891. S. 1.
2) Zeitschr. f. phys. Chemie. XV. S. 335 u. 546.
3) Zeitschr. f. phys. Chemie. XVII. S. 340.
4) Zeitschr. f. phys. Chemie. XV. S. 387.
5) Pflüger's Arch. Bd. 42. S. 244.
6) Pflüger's Arch. Bd. 42. S. 301.
7) Pflüger's Arch. Bd. 42. S. 284.
8) Pathol. des Stoffw. 1893. S. 341.

Leichenblut handelt, und dass post mortem in jedem Blut und auch im gesunden lebenden vor allem Milchsäure gefunden wird [Salomon, Gaglio, Irisawa, Berlinerblau[1])]. Andererseits ist aber sehr wesentlich für die quantitative Beurtheilung der Blutalkalescenz überhaupt die Methode, welche zu ihrer Feststellung benutzt wird. Die Methode von A. Löwy[2]), nach der die meisten, besonders die neueren Untersuchungen angestellt sind, giebt uns den Alkalescenzwerth zweier Factoren im Blut, der anorganischen Basen und der Eiweisskörper. Letztere stellen aber den Hauptfactor im Basenwerth des Blutes dar, dem gegenüber die anorganischen Basen an Säurecapacität zurücktreten. Nun ist aber neuerdings durch Brandenburg[3]) nachgewiesen, dass der Alkalescenzwerth des Blutes mit der Verarmung an Eiweiss abnimmt, speciell mit der Verarmung solcher Eiweisskörper, die reich an Aminogruppen sind. Mit andern Worten je wasserreicher, dünner das Blut, desto geringer ist seine Alkalescenz. Diese Voraussetzung trifft nun nicht nur bei den schweren Formen der klinischen Anämien zu, sondern vor allem auch bei der acuten Blutentziehung. Es hätte demnach die Verminderung der Alkalescenz des anämischen Blutes nichts mit dem Auftreten abnormer intermediärer saurer Stoffwechselproducte zu thun, und es gäbe somit auch diese Seite des anämischen Stoffwechsels keinen Grund zur Annahme einer gröberen Oxydationsstörung.

Ganz hinfällig wird aber nach der gegenwärtigen Auffassung über pathologische Fettbildung der Versuch in den Verfettungen der Organe bei Anämischen den Ausdruck von Sauerstoffmangel zu sehen. Man hat unter dem Einfluss der älteren Untersuchungen über die Wirkung verringerter Sauerstoffzufuhr auf den Organismus die Verfettung anämischer Organe hergeleitet aus mangelhafter Oxydation des stickstofffreien Antheils der Eiweisssubstanzen, welche in vermehrter Menge bei Anämien zerstört werden sollten. Es ist bisher jedoch überhaupt keine Thatsache bekannt geworden, welche, auch ohne dass es an Sauerstoff mangelt, die Entstehung pathologischen Fettes aus Eiweiss auf diesem Wege wahrscheinlich macht [Lebedeff[4]), Rosenfeld[5]), Kraus[6]) u. a.].

Im Gegentheil deuten Vergleiche mit Verfettungen aus anderer Ursache darauf hin, dass Verfettung und Sauerstoffmangel überhaupt nicht in Beziehung stehen. So herrscht z. B. bei der die stärkste Verfettung erzeugenden Phosphorvergiftung durchaus kein Sauerstoffmangel [H. Meyer[7])] und auch das in vermehrter Menge zerfallene Eiweiss reicht nicht hin, um mit seinem stickstofffreien Rest das in den Organen ge-

1) Cit. bei v. Noorden, Pathol. des Stoffw. 1893. S. 342.

2) Pflüger's Arch. Bd. 58. S. 462.

3) Zeitschr. f. klin. Med. Bd, 36. S. 278.

4) Pflüger's Arch. Bd. 31. S. 11—59.

5) Literatur zusammengest. in Ergebnissen d. Physiol. Herausgeg. v. Spiro u. Ascher. Jahrg. II. S. 50 ff.

6) Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 22. S. 174 u. Sommer, Hofmeister's Beitr. Bd. 2. S. 86.

7) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 14. S. 313.

fundene Fett auch nur einigermassen zu decken. Es ist vielmehr nach allem auch für die Anämie anzunehmen, dass das in den Zellen gefundene Fett seinen Ursprung nimmt aus zwei Quellen: Erstens kann es sich handeln um Fett, das aus den Fettdepots in die Organe eingewandert ist oder es handelt sich um weiter nichts als um bereits in den Zellen vorhandenes Fett, das durch physikalische und chemische Zustandsänderungen nur sichtbar geworden ist. Man darf auch hier nicht den bereits durch ältere Arbeiten erhärteten Satz vergessen, dass nicht alles, was sich durch Färbung mit Osmiumsäure mikroskopisch als Fett präsentirt, Fett ist. So z. B. verhalten sich Cholestearin, Cerebrin, Lecithin und Protagon färberisch genau ebenso wie die Triglyceride, und gerade bei der Anämie, wo es häufig zu massenhaftem Zerfall zahlreicher Blutelemente kommt, welche die genannten Substanzen in reicher Menge enthalten, kann ihr Auftreten kein Wunder nehmen (Kraus). Ob nun bei den Anämien der Fettgehalt der Organe vermehrt oder normal oder sogar nach Analogie mit anderen Thatsachen aus der modernen Lehre der Verfettungen vermindert ist, lässt sich aus Mangel genügender analytischer Beläge nicht entscheiden. Ich habe einige Bestimmungen des Fettgehalts von Organen anämischer Menschen nach der Rosenfeld'schen Methode ausgeführt und dabei Werthe erhalten, die von der Norm kaum abweichen.

Regulatorische Factoren im Stoffwechsel der Anämischen.

Wir haben bisher gesehen, dass bei Betrachtung des Gesammtstoffwechsels wie einzelner seiner Componenten sich keine Anhaltspunkte ergeben haben, die eine unter allen Umständen vorhandene tiefgehende Störung im Stoffhaushalte Anämischer durch O_2-Mangel wahrscheinlich machen. Es geht vielmehr mit Sicherheit aus den angeführten Thatsachen hervor, dass der Anämische die stofflichen Functionen seines Organismus auch bei weitgehender Hämoglobinverarmung in geordneter Weise durchführen kann. Die Möglichkeit, dass localer O_2-Mangel sich in einzelnen Zellgebieten bemerkbar machen könnte, kann, wie bereits auseinander gesetzt, a priori nicht bestritten werden. Doch muss nochmals betont werden, dass es nicht angeht, den Stoffwechsel der Anämischen in Analogie mit dem bei Erstickung zu setzen; denn die am häufigsten bei Anämie aufgefundenen unvollkommen oxydirten Producte sind nicht charakteristisch für das Bestehen von O_2-Mangel und gerade die für O_2-Mangel vielleicht charakteristischen Substanzen (Milchsäure, Zucker) sind bei Anämie nur selten oder garnicht gefunden worden. Bei der zweifellos vorhandenen Einengung des Strombettes für den zuführenden Sauerstoff, ist der geregelte Ablauf der Zersetzungsvorgänge aber nur möglich, wenn dem Organismus noch Gelegenheit gegeben ist, Hilfskräfte mobil zu machen, welche die absolut verringerte Sauerstoffzufuhr compensiren.

Bereits Jürgensen[1]) hat auf die grosse Bedeutung veränderter Circulation und Respiration hingewiesen, die als regulirende Factoren

1) Cit. bei v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. 1893. S. 335.

wesentlich in Betracht kommen. Schärfer formulirt und eingehend erörtert hat Kraus diese Verhältnisse in seiner mehrfach erwähnten Arbeit. Danach lassen sich die Hilfskräfte, welche die ausreichende Sauerstoffversorgung bei Anämischen ermöglichen, in 3 Gruppen theilen: 1. solche, welche die Sauerstoffaufnahme betreffen — Hämoglobin und Athmung, 2. solche, die Sauerstoffaufnahme besorgende — Circulation und 3. Hilfskräfte, welche eine grösstmöglichste Ausnutzung des Sauerstoffs begünstigen, d. h. also in den functionirenden Körperzellen wurzelnde Kräfte.

Eine experimentelle Bearbeitung hat bisher nur die Frage nach dem Verhalten des Sauerstoffgehalts anämischen Blutes erfahren. Man ging dabei entweder so vor, dass man defibrinirtes hämoglobinarmes Blut mit Sauerstoff sättigte und die aufgenommene Sauerstoffmenge analytisch bestimmte [Quinqaud[1]), Regnard[1]), Kraus[2])] oder indem man den Sauerstoffgehalt ungerinnbar gemachten unter Luftabschluss dem Gefäss entnommenen Blutes ermittelte [Biernacki[3])]. In Uebereinstimmung mit älteren Analysen und im Gegensatz zu Biernacki, der im anämischen Fluoratblut ebenso hohe Sauerstoffwerthe wie im normalen Blut, dagegen im defibrinirten erheblich geringere Sauerstoffmengen als im ersteren fand, und auf Grund dieser Beobachtungen gewissen Vorstufen der Fibringeneratoren Sauerstoff bindende Fähigkeiten zuschreibt, hat Kraus eine annähernd der Hämoglobinabnahme parallel gehende Verminderung der Sauerstoffmengen im anämischen Blut gefunden. Er hat weiterhin nachweisen können, dass die von anderer Seite [Haldane und Smith[4])] bezüglich ihrer Richtigkeit angezweifelten Angaben Biernacki's über den Unterschied im Sauerstoffgehalt anämischen Fluorat- und defibrinirten Blutes nicht zutreffend sind; er fand im Gegentheil im defibrinirten Blut manchmal höhere Werthe für Sauerstoff als im Fluoratblut. Immerhin lässt sich die Möglichkeit, dass bei der Gerinnung des Blutes eine gewisse geringe Menge locker gebundenen Sauerstoffs durch festere Bindung beim Zerfall der weissen Blutkörperchen verloren geht, nicht ohne Weiteres abweisen. Sprechen doch auch Erfahrungsthatsachen aus anderen Gebieten dafür, dass die Histone oxydirende, sauerstoffübertragende Wirkung besitzen.

Weiter muss bei diesen Untersuchungen berücksichtigt werden, dass für die Menge des zu evacuirenden Sauerstoffs die Zeit von der Entnahme des Blutes bis zur Entgasung eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt, nachdem Pflüger gezeigt hat, dass ausserhalb der Ader sich selbst überlassenes Blut sauerstoffärmer wird. Dieser Sauerstoff geht in festere Bindung und wird auch im Vacuum aus dieser nicht frei.

Es ist demnach sehr wohl möglich, dass die auf diese Weise erhaltenen Sauerstoffwerthe Minimalwerthe sind und dass der wahre Sauerstoffgehalt des strömenden, lebenden Blutes grösser ist. Die gleichen Ueber-

---

1) Cit. bei Kraus, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 22. S. 587 u. 588.
2) Kraus, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 42. S. 323.
3) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 31. S. 285.
4) Journ. of physiol. Bd. 25. S. 334.

legungen sind aber noch mehr am Platze, wenn man den Sauerstoffgehalt anämischen Blutes auf Grund des im einzelnen Fall bekannten Hämoglobingehaltes und einer Konstanten für die Sauerstoffcapacität des Hämoglobins berechnen wollte, da die Frage, ob das Hämoglobin ein stets einheitlicher Körper von bestimmtem Sauerstoffbindungsvermögen ist, gegenwärtig noch durchaus controvers ist.

Hüfner[1]) nimmt bekanntlich an, dass 1 g Hämoglobin im Mittel 1,34 ccm Sauerstoff chemisch binden kann, und postulirt aus dem Umstand, dass fast bei allen Thieren derselben Reihe der Eisengehalt des Hämoglobins constant gefunden wurde, die Identität des Hämoglobins bei allen Säugethieren. Sättigungsversuche von Krystalllösungen von Hämoglobin mit Kohlenoxyd haben ihm Werthe geliefert, welche der genannten Zahl zwar nahe kommen, immerhin jedoch in ziemlich weiten Grenzen um sie herum schwanken. Es ist gewiss zuzugeben, dass für die unterhalb der Mittelzahl liegenden Werthe schwer zu meisternde Fehlerquellen, die sich zum Theil bei der Darstellung der Krystalle (Krystallisiren aus Alkohol), zum Theil bei der Sättigung (Temperatur, Druck), zum Theil bei den Vorgängen bei der Evacuirung des Gases (Methämoglobinbildung) einschleichen können, maassgebend sind. Dagegen lassen sich nur schwer diese Einwände geltend machen bei Werthen für die Sauerstoffcapacität, die wesentlich oberhalb der Zahl 1,34 liegen. Zum Theil aus diesem Grunde hat vor Allem Bohr[2]) sich gegen die Aufstellung einer Constanten für die Sauerstoffcapacität des Hämoglobins ausgesprochen und die in den einzelnen Versuchen hervortretende Verschiedenheit im Verhältniss von Sauerstoff und Hämoglobin als den Ausdruck einer realen Verschiebbarkeit dieser Relation angesehen. Seine mit einer gewissen Regelmässigkeit bei absorptiometrischen Versuchen gewonnenen Zahlen für die Sauerstoffbindung des Hämoglobins, die zwischen 0,6 und 2,7 ccm Sauerstoff pro 1 g Hämoglobin schwanken, lassen ihn nicht nur die Vorstellung von der Einheitlichkeit des Hämoglobins bei demselben Individuum verwerfen, sondern veranlassten ihn, schon im normalen Blut ein Gemisch von Hämoglobinen mit differentem Molekulargewicht, differentem Eisengehalt und wechselnder Sauerstoffcapacität anzunehmen.

Diese Vielheit der Hämoglobine bedeutet nach Bohr ein wichtiges Regulationsmittel für den Organismus unter den variablen Bedingungen der Zufuhr und des Bedarfs an Sauerstoff. Unter den verschiedensten Verhältnissen (Morphiumnarkose, Muskelarbeit, Vergiftungen, acute Blutverluste etc.) kann der specifische Sauerstoffgehalt des Blutes, unter dem Bohr diejenige Sauerstoffmenge versteht, welche vom Blut pro Gramm Eisen bei 15° und 760 mm Druck aufgenommen werden kann, erheblich variiren. Ja, es ist der specifische Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes schon ein anderer als der des Venenblutes. Die Auffassung

---

1) An mehreren Orten, vor Allem Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. I. S. 317 u. 386. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894, 1901 u. 1902.

2) Skand. Arch. f. Phys. Bd. III. S. 76 u. 101.

Bohr's ist in den Arbeiten von Abrahamson[1]), Haldane[2]), Tobiesen[3]) experimentell weiter gestützt worden. Neuerdings hat sich ihr auch de Saint-Martin[4]) angeschlossen auf Grund von Versuchen, bei denen gleichfalls sehr schwankende Werthe für die Sauerstoffcapacität des Hämoglobins erhalten wurden (1,1—1,7).

Für diese Auffassung könnten auch einige allgemein-biologische Thatsachen verwerthet werden: Es gelingt durch die Injection von Hämoglobin einer Thierart in das Blut einer anderen specifische Präcipitine zu erzeugen. In Analogie mit den Erfahrungen über Präcipitinbildung muss man annehmen, dass es sich hier um artfremdes Hämoglobin handelt. Es wäre hier ferner die Angabe zu erwähnen, dass im Hunger eine chemische Veränderung des Hämoglobins stattfindet (Gallerani) und dass schon normaler Weise das Dissociationsvermögen von Oxyhämoglobin ausserordentlichen Schwankungen [individueller Natur, Loewy[5])] unterworfen ist. Dies alles deutet jedenfalls auf eine gewisse Labilität im chemischen Verhalten des Hämoglobins hin und bedingt eine Zurückhaltung schon in der Beurtheilung normaler Verhältnisse. Noch mehr scheint diese aber geboten zu sein, wenn es sich wie in der vorliegenden Untersuchung um Zustände handelt, bei denen das Blut morphologisch und chemisch wesentlich verändert ist.

Ein klarer Einblick in die hier herrschenden Verhältnisse ist am ehesten durch die Analyse des strömenden lebenden Blutes zu gewinnen, die ich in der folgenden Untersuchungsreihe neben Versuchen über die beiden anderen compensatorischen Hülfsmittel, Sauerstoffverwerthung und Circulation des Blutes, bei Anämischen angestellt habe.

Eigene Versuche.

1. Der Sauerstoffgehalt hämoglobinarmen arteriellen Blutes.

Da die Untersuchung arteriellen menschlichen Blutes aus leicht begreiflichen Gründen sich von selbst verbietet, wurden zu den Versuchen Hunde benutzt, die durch wiederholte Aderlässe anämisch gemacht waren. Ausserdem standen mir zufällig kranke anämische Kälber zur Verfügung, welche mir durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Geheimrath Zuntz zur Untersuchung überlassen wurden. Es handelte sich bei den Thieren um eine schwere allgemeine, mit Knochenbrüchigkeit einhergehende Ernährungsstörung (Lecksucht), welche, wie die Tabellen ersichtlich machen, in mehreren Fällen zu erheblicher Anämie geführt hatte. Die Hämoglobinbestimmung geschah in allen verwertheten Fällen mittelst des Hüfner'schen Spectrophotometers. Bei der Entnahme des zur Entgasung bestimmten Blutes wurde so vorgegangen, dass in den Hunde-

1) Ueber den O_2-Gehalt des Blutes. Kopenhagen. 1893. Cit. b. Kraus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 12. S. 323.

2) Journ. of phys. Bd. XVI. 468.

3) Skand. Arch. f. Phys. Bd. VI. S. 273.

4) Cit. bei Haldane u. Smith, Journ. of Phys. Bd. XXV. 1900.

5) Arch. f. (Anat. u.) Phys. 1904. S. 231.



versuchen das Blut in einem cylindrischen Gefäss von genau bekanntem Inhalt über Quecksilber aufgefangen und sofort in eine von Zuntz modificirte Pflüger'sche Gaspumpe gebracht wurde. Die Zeit zwischen Entnahme und Uebertragung in den Recipienten war so kurz, dass niemals Gerinnung einer Blutprobe beobachtet wurde. In den Versuchen an Kälbern wurde das Blut über Quecksilber unter Luftabschluss defibrinirt und, da das Blut transportirt werden musste, 15—20 Minuten nach der Entnahme in den Recipienten der Gaspumpe gebracht. Die Gasabgabe war schon in den ersten Minuten meist eine vollständige, es wurde jedoch mit der Evacuirung mindestens 2 Stunden fortgefahren und die Entgasung als beendet angesehen, wenn nach dieser Zeit in einem Zwischenraum von einer Viertelstunde sich keine Gasbläschen mehr entwickelten. Die Bestimmung der Blutgase geschah nach dem Verfahren von A. Loewy[1]), einige Male auch nach der Bunsen-Geppert'schen Methode. Die Analysen sind im thierphysiologischen Institut der landwirthschaftlichen Hochschule ausgeführt. Herrn Geheimrath Zuntz bin ich für die vielfache Unterstützung und vor Allem für die Förderung, die meine Arbeit durch Ueberlassung des schönen pathologischen Materials der lecksüchtigen Kälber erfuhr, zum grössten Danke verpflichtet. (Tabelle I.)

Aus der Tabelle ergiebt sich zunächst, wenn man im Einzelversuch die absolute Grösse des Sauerstoffgehaltes ins Auge fasst, dass Hämoglobinabnahme und Sauerstoffgehalt annähernd parallel gehen, d. h. die Menge des Sauerstoffes im Blut bei herabgesetztem Hämoglobingehalt wird geringer. Eine Proportionalität im strengeren Sinne besteht jedoch nicht. Das geht ohne Weiteres aus der Betrachtung der 5. Columne hervor. Die Werthe für die auf 1 g Hämoglobin entfallenden Sauerstoffmengen schwanken in weiten Grenzen von 0,92 bis 2,63. Bemerkenswerth ist dabei, dass die niedersten Werthe sich auf Normalblut beziehen. Auch diese schwanken nicht unerheblich. Stellt man nach der Grösse des Hämoglobingehaltes die Mittelwerthe für die Sauerstoffcapacität zusammen und nimmt man an, dass im strömenden Blut das Hämoglobin nicht vollständig, sondern nur zu $^{9}/_{10}$ gesättigt sei, so ergeben sich für die reellen Bindungswerthe die in der Tabelle II wiedergegebenen Zahlen.

Aus dieser Tabelle ergiebt sich ohne Weiteres, wie auch bei Betrachtung der im einzelnen Versuch hervortretenden Zahlen, dass bei sinkendem Hämoglobingehalt die Sauerstoffkapacität im Allgemeinen grösser wird. Eine Ausnahme bilden nur die Zahlen im Versuch III, V, IX und die Kälberversuche X, XII, XIII, XV, XX, XXI; in den Kälberversuchen ist allerdings nur eine Normalzahl vorhanden. Im Allgemeinen lässt sich aber nicht verkennen, dass, wie in einigen Versuchen von Kraus, die höchsten Anämiewerte noch mit relativ grossen Sauerstoffmengen im Blute einhergehen.

Da die mitgetheilten Werthe für den Sauerstoff sich nur auf den in chemischer Bindung mit dem Hämoglobin befindlichen beziehen, so fallen

1) Arch. f. (Anat. u.) Phys. 1898. S. 484.

Tabelle I.

Versuchs-Nummer	Datum 1904	O ccm pCt.	Hb	O pr. g. Hb	Quotient d. Exstinct. Coeff. *) $\frac{E_0'}{E_0}$	Bemerkungen
I. a)	15. 7.	21,07	110	—	—	Jagdhund, 22½ kg, Aderlass 800 ccm Inf. derselb. Menge 0,9 pCt. NaCl-Lös.
b)	17. 7.	18,32	75	—	—	500 ccm Aderl. Infusion
c)	18. 7.	15,63	60	—	—	500 ccm Aderlass
d)	20. 7.	15,31	50	—	—	300 ccm
e)	23. 7.	—	45	—	—	Am 24. 8. Aderl. 150 ccm
f)	26. 7.	13,74	40	—	—	Getödtet durch Verbluten
II. a)	1. 8	19,87	95	—	—	Fox 11,7 kg, Aderl. 400 ccm
b)	4. 8.	17,41	72	—	—	Aderlass 200 ccm
c)	5. 8.	14,75	55	—	—	Aderlass 170 ccm
d)	9. 8.	12,17	40	—	—	
			g Hb pCt.			
III. a)	8. 8.	13,99	15,21	0,92	1,49	Spitz 9,9 kg, Aderl. 280 ccm
b)	10. 8.	13,94	12,67	1,10	1,43	Aderlass 160 ccm
c)	15. 8.	13,43	10,98	1,23	1,45	Derselbe Hund wie am 8. 8. Aderlass 200 ccm
d)	19. 8.	10,61	8,57	1,238	1,45	Am 22. todt im Stall gefunden.
IV. a)	23. 8.	18,37	14,21	1,293	1,47	Spitz 10,3 kg, Aderl. 340 ccm
b)	24. 8.	12,68	11,13	1,140	1,45	am 26. u. 27. 8. Fieb. Temp. 39,9 u. 38,8, Aderl. 200, Adl. am 26. 8. 135 ccm
c)	28. 8.	11,24	6,93	1,622	1,42	Temp. 38,7. Getödtet durch Verbluten
V. a)	10. 12.	17,55 Haldane	16,52	1,062	1,51	Fox 8 kg, 255 ccm Aderlass
b)	11. 12.	14,37	10,88	1,321	1,48	Vert. Athmung durch Kneifen der Bauchh. Aderl. 40 ccm
c)	14. 12.	14,58	9,734	1,498	1,43	Vertiefte Athmung
d)	22. 12.	12,87	8,632	1,491	1,44	Aderlass 150 ccm
e)	8. 1.	Verloren		—	—	
VI. a)	17. 2.	20,13	15,94	1,263	1,47	Spitz 10,4 kg. Tiefe Athmung. Aderl. 300 ccm. Am 19. 2. 200 ccm Aderlass
b)	23. 2.	18,02	8,993	2,003	1,40	Am 23. 2. 180 ccm Aderlass. Tiefe Athmung, am 24. 2. 80 ccm Aderl. Tiefe Athm.
c)	27. 2.	13,74	6,993	1,9645	1,42	Aderlass 100 ccm
d)	1. 3.	Missglückt durch Undichtigkeit der Pumpe				Aderlass 120 ccm
e)	3. 3.	10,41	5,278	1,971	1,39	Tiefe Athm. Getödtet durch Verbluten.

*) Nach Hüfner beträgt der Quotient $\frac{E_0'}{E_0}$ für normales sauerstoffhaltiges Rinder-, Schweine-, Kaninchenblut 1,577. Abweichungen von dieser Zahl deuten nach ihm auf abnorme Verhältnisse hin. Wir haben mit unserem Apparat bei ganz frischem Blut Mittelwerthe von 1,47 erhalten. Da auch das Blut der hier untersuchten Fälle stets sofort nach Entnahme untersucht wurde, sind die niederen Quotienten sicher nicht der Ausdruck von Zersetzungsvorgängen, sondern müssen in den Fällen, wo der Quotient $\frac{E_0'}{E_0}$ erheblich unter der Mittelzahl liegt, auf andern Ursachen beruhen. Ich werde bei späterer Gelegenheit auf diese Verhältnisse zurückkommen; hier wollte ich nur auf die Thatsache hingewiesen haben.

Versuchs-Nummer	Datum	O ccm pCt.	g Hb pCt.	O pr. g Hb	Quor. der Exstinct. Coeff. $\frac{Eo^1}{Ev}$	Bemerkungen
VII. a)	24. 2.	22,10	15,48	1,425	1,50	Schwarzer Spitz 9 kg. Aderl. 300 ccm. Tiefe Athmung
b)	1. 3.	17,93	11,27	1,591	1,43	Aderl. 150 ccm. Tiefe Athmung
c)	11. 3.	17,10	10,12	1,689	1,42	Derselbe Hund wie 1. 3. Hund sehr elend, noch nicht erh. Blutentn. 300 ccm. Erregte Athmung
d)	15. 3.	14,32	6,94	2,063	1,41	Am 13. 3. Aderlass 100 ccm
VIII. a)	15. 3.	21,13	16,02	1,319	1,47	Weiss. Fox 10,3 kg. Aderlass 250 ccm. Tiefe Athmung
b)	17. 3.	—	—	—	—	Aderlass 180 ccm
c)	24. 3.	—	—	—	—	Aderlass 200 ccm
d)	30. 3.	14,65	8,497	1,724	1,42	
IX.	18. 5. 04	18,42	13,7	1,34	1,45	Strassenhund 8,3 kg. Aderlass 300 ccm. 20. 5. Aderl 200. 21. 5. Aderl. 100. 23. 5. Aderl. 150.
	24. 5. 04	6,81	4,9	1,39	1,46	†
Versuche an Kälbern.						
X.	2. 6. 04	8,07	6,27	1,28	1,47	
XI.	4. 6. 04	6,95	4,58	1,51	1,46	
XII.	3. 6. 04	8,21	7,54	1,09	1,51	
XIII.	27. 6. 04	8,79	8,09	1,08	1,51	
XIV.	14. 3. 05	13,59	5,15	2,63	1,39	
XV.	18. 4. 05	15,45	12,72	1,21	1,41	
XVI.	20. 4. 05	13,54	16,07	1,06	1,39	
XVII.	16. 6. 05	19,30	7,59	2,54	1,23	
XVIII.	17. 6. 05	18,02	11,13	1,61	1,40	
XIX.	2. 7. 05	7,55	5,12	1,47	1,42	
XX.	3. 7. 05	13,96	10,35	1,34	1,40	
XXI.	5. 7. 05	14,16	10,22	1,38	1,38	

Tabelle II.

Versuchs-No.	Hämoglobin in g pCt. zwischen	Sauerstoff pro g Hämoglobin	
		9/10 Sättigung	Voll-Sättigung
IIIa, IVa, Va, VIa, VIIa, VIIIa, IXa	13,7 bis 16,52	1,22	1,34
IIIc, IVb, Vb, VIIb und c	10,12 bis 11,27	1,33	1,46
IIId, IVc, IVd, Vb, VIIId	8,49 bis 9,73	1,59	1,74
IVe, VIc, VIId	6,93 bis 6,99	1,84	2,02
VIe, IXb	4,9 bis 5,27	1,68	1,84
X, XI, XII, XIII, XIV, XVII, XIX	4,58 bis 8,09	1,66	1,82
XV, XVIII, XX, XXI	10,22 bis 12,72	1,38	1,51
XVI	16,07	1,06	1,16

beim Versuch, sie zu erklären, alle diejenigen Momente weg, welche eine vermehrte Absorption von Sauerstoff in dem Plasma anämischen Blutes bedingen könnten; sie können nur abhängig sein vom Hämoglobin selbst und zunächst nur der Ausdruck einer variablen Sauerstoffbindung im

Sinne von Bohr und Anderen sein. Weiterhin wäre aber noch die Möglichkeit zu erwägen, ob bei den speziellen Veränderungen, welche die fortschreitende Blutverarmung auf das Blut und die blutbildenden Organe ausübt, es nicht zur Bildung einer neuen Hämoglobinmodification an sich kommt. Theoretisch läge ja der Gedanke nahe, dass ebenso, wie die Träger des Hämoglobins (die Erythrocyten) bei anämischen Zuständen vielfach sonst verändert sind, auch der Farbstoff selbst eine theilweise andere Constitution haben könnte. In dieser Beziehung ist eine Beobachtung vielleicht von Bedeutung, welche Erben[1]) mittheilt. Dieser hat bei der chemischen Analyse perniciös anämischen Blutes einen im Verhältniss zur Erythrocytenmenge erheblich vermehrten Eisengehalt gefunden, auf Grund dessen er annimmt, dass das einzelne rothe Blutkörperchen eisenreicher wird, als der Norm entspricht und den naheliegenden Einwand ausdrücklich abweist, dass dieses Eisen der Ueberrest zu Grunde gegangener Blutkörperchen sei. Damit wäre dann ein Hinweis auf ein modifiziertes Hämoglobin gegeben und gleichzeitig auch die Ursache für das erhöhte Sauerstoffbindungsvermögen wahrscheinlich gemacht. Denn es ist anzunehmen, dass für die chemische Bindung des Sauerstoffes an das Hämoglobin in erster Linie das als Katalysator wirkende Eisen in Betracht kommt. Je grösser der Gehalt an Eisen, desto grösser die Bindungsfähigkeit für den Sauerstoff. Auf die Bedeutung, welche das Verhalten der Exstinctionscoefficienten, auf deren abnormes Verhalten ich schon hingewiesen habe, für diese Frage haben kann, sei hier nur kurz hingewiesen; ich werde an anderer Stelle darauf zurückkommen.

Was nun auch die Ursache des relativ erhöhten Sauerstoffgehaltes hämoglobinarmen anämischen Blutes sei, ob Mobilisierung einer bereits vorhandenen normalen Hämoglobinmodification von höherer specifischer Sauerstoffcapacität im Sinne Bohr's oder, ob Neuformation einer besonderen eisenreicheren Hämoglobinart; die aus meinen Versuchen und bei Betrachtung des in der Literatur niedergelegten Zahlenmateriales sich ergebende Thatsache, in der das Schwanken des Sauerstoffbindungsvermögens des Hämoglobins zum Ausdruck kommt, deutet darauf hin, dass im Hämoglobin selbst ein wesentlicher Faktor für die Regulierung der Sauerstoffzufuhr bei anämischen Zuständen gegeben sein kann.

2. Sauerstoffgehalt hämoglobinarmen Venenblutes.

Ich habe oben auf die Bedeutung hingewiesen, welche die Thätigkeit des functionirenden Zellprotoplasmas als sauerstoffausnutzender Faktor für die Compensation der Sauerstoffversorgung haben kann. Es ist ohne Weiteres klar, dass durch erhöhte Ausnutzung des Sauerstoffes in den Capillaren ein Mangel ausgeglichen werden kann, der sich in der absoluten Herabsetzung des Hämoglobingehaltes des Blutes bemerkbar macht. Die Frage, wie weit diese Ausnutzung des Sauerstoffes beim Anämischen geht, lässt sich ohne Weiteres durch Untersuchungen des Sauerstoffgehaltes anämischen Venenblutes entscheiden. Es liegen hier bereits

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 47. S. 314.

Tabelle III.

Versuche an Hunden.

No.	Datum	Hämo-globin-gehalt nach	O_2-Gehalt des Arterien-blutes	O_2-Gehalt in 100 ccm des Venen-blutes	Procent-Verlust d. art. Blutes an O_2 in d. Capillaren	Bemerkungen
		Gower's				
I.	11. 5. 03	95	19,34	12,22	37	Foxterr. 9,9 kg. Ader-
	12. 5. 03	78	16,18	10,31	36	lass 300. Aderlass 220.
	14. 5. 03	45	12,57	3,69	78	Kochsalzinfusion 300. †
II.	21. 5. 03	98	17,78	11,64	34,5	Pudel 11 kg. Aderlass
	25. 5. 03	40	8,47	2,13	74,8	300 ccm. Am 22. 5. Aderlass 180, am 23. 5. Aderlass 180. NaCl-Infusion 300 ccm, 24. 5. Aderlass 200 ccm.
		g Hb pCt. spectr.				
III.	18. 5. 04	13,7	18,42	—	—	Strassenhund 8,3 kg.
	24. 5. 04	4,9	6,81	1,78	73,8	Aderlass 300 ccm. 20. 5. Aderlass 200, 21. 5. Aderlass 100, 23. 5. Aderlass 150. †

Tabelle IIIa.

Versuche an Kälbern.

No.	Datum	Hämoglobingehalt	O_2-Gehalt des Arterienblutes	O_2-Gehalt in 100 ccm des Venenblutes	Procent-Verlust	Bemerkungen
IV.	2. 6. 04	6,27 g Hb	8,07	3,16	60,8	
V.	4. 6. 04	4,58 g Hb	6.95	0,93	86,8	
VI.	3. 6. 04	7,54 g Hb	8,21	3,53	57,1	
VII.	27. 6. 04	8,09 g Hb	8,79	3,98	54,7	
VIII.	14. 3. 05	5,15	13,59	6,65	51,06	
IX.	18. 4. 05	12,72	15,45	9,47	38,71	
X.	20. 4. 05	16,07	13,54	5,61	58,64	
XI.	16. 6. 05	7,59	19,30	5,27	72,69	
XII.	17. 6. 05	11,13	18.02	10,50	41,73	
XIII.	3. 7. 05	10,35	13,96	6,90	50,57	
XIV.	5. 7. 05	10,22	14,16	8,90	38,12	

zwei, sich allerdings widersprechende Angaben vor. Finkler[1]) hat gefunden, dass beim anämischen Hunde der Sauerstoffgehalt des Venenblutes ausserordentlich gering wird, was im Sinne der oben erwähnten erhöhten Ausnutzung sprechen würde, während F. Kraus (l. c.) bei schwer anämischen Menschen den Sauerstoffgehalt des venösen Blutes keineswegs wesentlich vermindert fand, jedenfalls nicht so, dass man von Erstickungsblut sprechen konnte. Zur Entscheidung dieser Frage habe ich einige Versuche bei Hunden angestellt, wobei der Sauerstoffgehalt des Blutes mit einem nach Haldane'schen Princip von Franz Müller[2]) construirten Apparate bestimmt wurde. Ausserdem hatte

1) Pflüger's Arch. Bd. X. S. 385.
2) Pflüger's Arch. Bd. 103. S. 541.

ich Gelegenheit, Arterien- und Venenblut der oben erwähnten kranken anämischen Kälber zu untersuchen, das mir von Herrn Professor Zuntz zugänglich gemacht wurde.

Die Entnahme des Blutes geschah bei den Hunden aus der Femoralis und dem rechten Herzen, wobei von der Jugularis aus mit einem Katheter das rechte Herz sondirt wurde. Bei den Kälbern wurde Blut aus der Carotis interna und dem rechten Herzen untersucht. Die Analyse der Gase erfolgte, wie oben angegeben ist.

In Columne VI sind die Werthe für den procentualen O_2-Verlust des arteriellen Blutes in den Capillaren zusammengestellt. Es ist bekannt, dass in der Norm das venöse Blut noch sehr sauerstoffreich ins rechte Herz und in die Lungen zurückkehrt; der O_2-Verlust in den Capillaren beträgt in der Norm ca. 34 pCt. Aehnliche Zahlen finden sich auch in der vorliegenden Tabelle; im Versuch I beträgt nach dem ersten und zweiten Aderlass der Verlust an O_2 36—37 pCt., im II. Versuch beim Normalthier 34,5 pCt. Auch bei den Kälbern finden sich ähnliche Werthe, z. B. im Versuch vom 18. 4. und 5. 7. Im Allgemeinen sind jedoch die Werthe für die procentische Ausnutzung des Sauerstoffs höhere; sie schwanken zwischen 41,73 und 86,8 pCt. Eine directe Proportionalität zum Grade der Anämie lässt sich jedoch nicht ableiten. Auch bei dem gesunden Thier vom 20. 4. ist das Venenblut sauerstoffärmer als in der Norm. In diesem Falle rührt dies wahrscheinlich von Bewegungen her, da das kräftige, lebhafte Thier bei der Operation sich heftig sträubte. Bei Muskelarbeit nimmt aber, wie bekannt, der O_2-Gehalt im Venenblut ab. Dass auch bei den übrigen Thieren heftige Muskelbewegungen die Ursache der O_2-Armuth des Venenblutes sind, halte ich für ausgeschlossen. Auch diese Thiere sträubten sich manchmal; im Grossen und Ganzen aber waren die kraftlosen und apathischen Thiere ruhig. Die erhöhte Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffs ist deshalb auf Kosten der Anämie zu setzen.

3. Circulation und Respiration.

In der Norm hängt die Aufnahme des Sauerstoffs in das Blut von der Wegsamkeit der zuführenden Luftwege, von der Frequenz und dem Modus der Athmung ab. Indem ich von der ersteren absehe, da sie für unsere Betrachtungen nicht in Frage kommt, muss ich etwas näher auf den zweiten Punkt eingehen. Aus zahlreichen Versuchen der Zuntzschen Schule geht hervor, dass die verschiedenen Formen der Athmung die Sauerstoffausnutzung der Athemluft ganz verschieden beeinflussen. Oberflächliche, frequente Athmung mit mittlerem Athemvolumen hat meist ein geringeres Sauerstoffdeficit als langsame, tiefe mit gleichem Athemvolumen. Die Wirkung dieser verschiedenen Athemtypen liegt in der Beeinflussung der Alveolarluft, die für den Austausch der Gase zwischen Lungenluft und Blut ja zunächst und allein in Betracht kommt. Durch tiefe Athmung steigt die Sauerstoffspannung in den Alveolen, während sie bei flacher Athmung geringer ist.

Diese Aenderung in der Tiefe der Athmung macht sich nun auch im Gasgehalt des Blutes bemerkbar. Bereits aus den Untersuchungen von P. Bert und Pflüger[1]) ist es bekannt, dass der Gasgehalt des arteriellen Blutes ein verschiedener ist, je nachdem das Blut während der In- oder Exspiration entnommen wird. Geppert und Zuntz[2]) haben gezeigt, dass bei tiefer Athmung beim Hund der Sauerstoffgehalt des Blutes um 2—3 pCt. über das Mittel steigen kann. Filehne und Kionka[3]) haben dies am Kaninchen bestätigt.

Fragt man nach der klinischen Bedeutung dieser Thatsache, so muss man gestehen, dass in der That häufig bei Anämischen der tiefe Athemtypus beobachtet wird. Beispiele dafür finden sich reichlich in den oben citirten Arbeiten von Kraus, Bohland (und Geppert), Magnus-Levy. Hier finden wir bei perniciös Anämischen ein Volumen für den einzelnen Athemzug, das bedeutend das Mittel übertrifft, welches man bei Betrachtung der Constitution der Kranken, der Grösse und ihrem Gewicht hätte erwarten können. (Ueber die mögliche Ursache dieser Erscheinung s. S. 444). Andererseits ist aber die Thatsache nicht zu verkennen, dass nur ein Theil der Anämischen diesen Typus zeigt und dass speciell Chlorotische oberflächlich und frequent athmen, dass mithin ihr Athemvolumen (in der Ruhe) bedeutend unter dem der ersterwähnten Kranken gelegen ist. Daraus ergiebt sich der Schluss, dass für Chlorotische dieser Factor der Compensation von geringerer Bedeutung sein muss. Nun ist aber der Gewinn, den anämisches Blut aus der einfachen Erhöhung seines Gasgehaltes bekommen kann, auch nicht einmal sehr bedeutend. Würde man unter Zugrundelegen der alten Hüfner'schen Zahl 1,34 berechnen, wie viel hämoglobinarmes Blut durch einfache Vertiefung der Athmung mehr Sauerstoff gewinnen kann, so ergiebt sich folgendes:

Bei normaler Athmung, d. h. einem Sauerstoffpartiardruck von 110 mm in den Lungen kann das Blut bei einem Hämoglobingehalt von 5 pCt. nur noch 5,46 ccm Sauerstoff binden, kann ferner absorbirt enthalten 0,3 ccm Sauerstoff; zusammen 5,76 ccm. Durch vertiefte Athmung kann man die Sauerstofftension in den Alveolen auf etwa 128 mm bringen. Die chemisch gebundene Menge würde dann 5,61 ccm Sauerstoff betragen, die physikalisch absorbirte 0,34; zusammen 5,95 ccm. Dies bedeutet aber ein geringes Plus und kann nicht wesentlich bei der Compensation für die Anämischen in Betracht kommen. Es liegt aber die Bedeutung der vertieften Athmung nicht allein in der Erhöhung der Sauerstofftension, sondern vorzüglich in dem Einfluss, den sie auf die Circulation ausübt. Sie fördert durch verstärkte Aspiration die Entleerung des Venensystems und die Blutzufuhr zum Herzen. Durch diese Beschleunigung des Kreislaufs wird bewirkt, dass mehr Blut in der Zeiteinheit die Capillarsysteme durchströmt, und dass daher auch in der Volumeneinheit Blut entsprechend weniger Sauerstoff von demselben ent-

1) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1867. S. 722.
2) Pflüger's Arch. Bd. 42. S. 188.
3) Pflüger's Arch. Bd. 62. S. 201.

nommen zu werden braucht. Die klinische Beobachtung hat nun Hinweise für diese Auffassung gebracht. Es ist hier zunächst hervorzuheben die bei Anämischen meist beobachtete Pulsbeschleunigung. Vorausgesetzt, dass sie, was ja nicht immer der Fall zu sein braucht, gleichbedeutend mit vermehrter Stromgeschwindigkeit wäre, wird sie eine wesentliche Verbesserung der Sauerstoffzufuhr zu den Geweben bedeuten. Durch die einfache Vermehrung der Schlagfolge des Herzens von 72 auf 96 würde z. B. eine wesentliche Steigerung des denselben zur Verfügung stehenden Ssuerstoffes hervorgerufen werden. Das geht z. B. aus folgender Berechnung hervor, welche ich der Arbeit von Kraus entnehme, die gleichzeitig auch die Oekonomie des Sauerstoffverbrauchs im Sinne der oben geschilderten besseren Ausnutzung des Sauerstoffes von Seiten der Zelle bezeugt. Die mit jeder Systole beförderte Blutmenge bei Gesunden und Kranken sei gleich und werde mit dem niedrigsten hierfür ermittelten Werth von 50 ccm angesetzt. Wenn die gesunde Versuchsperson 76 Pulse in der Minute hat, werden in dieser Zeit 3800 ccm Blut dem grossen Kreislauf übergeben, welche etwa 800 ccm Sauerstoff führen. In den Lungen werden aber pro Minute etwa 340 ccm wieder aufgenommen, in den Geweben also auch nicht mehr verbraucht. Bei einer Patientin mit perniciöser Anämie mit 96 Pulsen und 7 proc. Sauerstoff im Blut würden in der Minute 4800 ccm Blut mit 360 ccm Sauerstoff dem Kreislauf zugeführt. Der Verbrauch beträgt 245 ccm Sauerstoff, somit 75 pCt. des überhaupt vorhandenen. (Vergl. hierzu den Abschnitt über O_2-Ausnutzung in den Geweben.)

Ganz in Uebereinstimmung mit diesen Beispielen geht nun auch aus Tachogrammen, die in zahlreichen Fällen von Anämie Kraus erhalten hat, hervor, dass der Blutstrom bei Anämischen beschleunigt ist. Damit scheint wenigstens für chronisch Anämische diese compensatorische Leistung des Kreislaufes festzustehen.

Klinische Beobachtungen bei chronischer und acuter Anämie weisen nun weiterhin auf ein zweites compensatorisches Moment im Kreislauf hin. Nicht zu selten lässt sich nämlich physikalisch eine Verbreiterung des Herzens feststellen, und es ist eine alte Streitfrage, ob diese Vergrösserung der Herzdämpfungsfigur reelle Vergrösserung des Herzens bedeutet oder ob sie nur vorgetäuscht ist durch Hochstand des Zwerchfelles und Retraction der anämischen Lungenränder (v. Noorden, F. Müller u. A.). Es ist entschieden wichtig, auch dieser Frage im Experiment näherzutreten.

Zu diesem Zwecke standen mir zwei Methoden zur Verfügung; die erste, deren Brauchbarkeit zuerst von Fick theoretisch begründet, später von Gréhant und Quinquaud[1]), Zuntz und Hagemann[2]) auch praktisch erprobt wurde, besteht in der gleichzeitigen Bestimmung des respiratorischen Gaswechsels und des Gasgehaltes des arteriellen und venösen (Herz-)Blutes. Aus der Differenz im Sauerstoffgehalt des arteriellen und

1) Compt. rend. de la Soc. de Biol. No. 12. 1886. pag. 159.

2) Untersuch. über d. Stoffwechsel des Pferdes bei Ruhe und Arbeit. Berlin 1898. S. 372.

venösen Blutes erfährt man, wieviel Sauerstoff 100 ccm Blut während eines Kreislaufes verloren haben; durch den Respirationsversuch, wieviel Sauerstoff das Thier in der Minute verbraucht hat. Aus diesen Daten folgern wir: das Herz hat soviel mal 100 ccm Blut in der Minute durch den Körper getrieben als der Quotient Sauerstoffverbrauch pro Minute (=c) dividirt durch die Differenz a (Sauerstoffgehalt des arteriellen minus Sauerstoffgehalt des venösen Blutes) beträgt. Wir können also nach dem Sauerstoffverbrauch die pro Minute beförderte Blutmenge berechnen als $= \frac{c.\ 100}{a.\ 1000}$ l; kennt man weiter noch die Zahl der Pulse (p), so ergiebt sich die Grösse des Schlagvolumens aus der Formel $\frac{c.\ 100}{a.\ p.\ 1000}$ l. Aus den gleichen Ueberlegungen lässt sich ebenso die Kohlensäureproduction zur Berechnung verwerthen. Voraussetzung für die Brauchbarkeit der Methode ist die Untersuchung von Durchschnittsproben des Gesammtblutes und die einwandfreie Ermittelung des respiratorischen Gaswechsels. Da gerade die letztere Forderung bei Thieren, die des Athmens in die Gasuhr ungewohnt sind, schwer zu erfüllen ist, habe ich nach einigen Versuchen diese Methode verlassen und bei den im Folgenden Mitgetheilten eine andere von Zuntz angegebene Versuchsanordnung benützt, die auf den nachstehenden, der Arbeit von Zuntz[1]) entnommenen Ueberlegungen beruht.

Der Blutdruck in der Aorta wird bestimmt durch die Summe der mit der wechselnden Innervirung der Gefässe variirenden Widerstände und durch die Blutmenge, welche das Herz in der Zeiteinheit in die Aorta einpresst. Wenn die Thätigkeit des Herzens plötzlich aufhört, kann man den Blutdruck dadurch auf seiner normalen Höhe erhalten, dass man auf irgend einem Wege der Aorta ebensoviel Blut zuführt wie sie vorher vom Herzen erhält. Man wird also die vom Herzen gelieferte Blutmenge durch diejenige messen können, welche man nach seiner Stillstellung in die Aorta injiciren muss, damit die manometrisch gemessene Spannung auf ihrer vorigen Höhe bleibt. Die Ausführung des Versuchs gestaltet sich folgendermaassen:

Vorübergehender Stillstand des Herzens wird in bekannter Weise durch Vagusreizung erzielt. Man weiss, dass nach dieser Einwirkung der Blutdruck auf einen minimalen Wert herabsinkt und dass dieses Sinken in dem Moment beginnt, in dem die zu erwartende Systole unterdrückt wird. Der Blutdruck wird durch ein mit der Schenkelarterie des Versuchsthieres unterhalb des Abgangs der Arteria profunda verbundenes Quecksilbermanometer angezeigt. In die freien Schenkel dieses Manometers ist ein Platindraht eingeführt, welcher in jeder beliebigen Tiefe fixirt werden kann, und welchen man unmittelbar vor Ausführung des messenden Versuchs so einstellt, dass er bei dem gerade herrschenden Blutdruck mit der Kuppe des Quecksilbers in Contact tritt. In Folge dessen findet, solange die normale Herzarbeit fortdauert, beim Steigen der Pulswelle ein Contact, beim Sinken eine Unterbrechung statt. Der

1) Pflüger's Arch. Bd. 55. S. 521.

Platindraht und die Quecksilbersäule gehören einem von drei kräftigen Bunsenelementen gespeisten Stromkreis an, in welchem ausserdem ein starker Electromagnet sich befindet. Der Anker desselben ist mit einem Hebel verbunden, welcher einen Gummischlauch zudrückt, sobald er angezogen wird und dessen Lumen freigiebt, wenn er von dem Magneten losgelassen wird. Dieser Schlauch führt von einer mit Blut oder Kochsalzlösung gefüllten, auf Körpertemperatur erwärmten Bürette auf kürzestem Wege durch eine möglichst weite Kanüle in das centrale Ende der Carotis des Versuchsthieres. Die Bürette ist oben geschlossen, mit einem Druckgefäss verbunden, welches comprimirte Luft unter einem Ueberdruck von 300 mm Quecksilber enthält. Es wird daher, wenn die Leitung zwischen Bürette und Arterie offen ist, das Blut mit grosser Vehemenz in das Aortensystem des Thieres eingepresst. Man lässt den Strom des Blutes in dem Moment beginnen, in welchem das Manometer in Folge der eingeleiteten Vagusreizung zu sinken beginnt. Wenn dann das Manometer den vorher herrschenden Mitteldruck, auf welchen der Contact eingestellt ist, übersteigt, tritt der Electromagnet in Thätigkeit und sperrt den Blutzufluss so lange ab, bis der Druck wieder ein wenig unter jenen Wert herabgesunken ist. In dieser Weise findet ein rhythmisches Einströmen der zur Erhaltung des mittleren Blutdruckes nötigen Blutmenge in die Aorta statt. Nach 5—15 Sekunden wird der Versuch durch Absperren der Bürette und durch Unterbrechung der Vagusreizung beendigt.

Bei den Versuchen wurde nun so vorgegangen, dass zuerst in mehreren einzelnen Versuchen die normale Blutströmung des Thieres bestimmt wurde, worauf durch verschieden grosse Aderlässe Anämie hervorgerufen und gleichfalls die Blutströmung bestimmt wurde.

Ich will einen der Versuche in extenso mittheilen, die übrigen mit diesem zusammen nur tabellarisch wiedergeben. Versuch II. Den 5. Mai 1904. Foxterrier von 7,2 kg. Rechte Arteria cruralis mit Blutdruckmanometer verbunden. Linke Arteria carotis in Verbindung mit der Bürette, die erwärmte physiologische Kochsalzlösung enthält. Der Wassermantel hat die Temperatur von 40°. In den ersten vier Versuchen nach jedem Versuch Aderlass in Grösse der injicirten Kochsalzmenge in die Bürette. Alsdann Aderlass von 220 ccm Blut. a) Puls 70. Blutdruck = 128. Niveaustand in der Bürette (NaCl) = 33. Nach Einlauf 0. Menge des Eingeflossenen = 33 ccm. Dauer der Vagusreizung 5 Sekunden. Strömungsgeschwindigkeit per Sekunde $6^3/_4$ ccm. Volumen pro Systole (Schlagvolumen) = 5,78 ccm.

b) Puls 88. Blutdruck = 120. Niveaustand in der Bürette (Blut) = 34. Nach Einlauf = 0. Menge des eingeflossenen = 34. Dauer der Vagusreizung = 5 Secunden. Strömungsgeschwindigkeit pro Secunde = $6^1/_5$ ccm. Volumen pro Systole (Schlagvolumen) = 4,64 ccm.

c) Puls 76. Blutdruck = 128. Niveaustand in der Bürette (Blut) = 34. Nach Einlauf = 1. Menge des eingeflossenen = 33 ccm. Dauer der Vagusreizung 4 Secunden. Strömungsgeschwindigkeit pro Secunde 8,25 ccm. Volumen pro Systole (Schlagvolumen) = 5,51 ccm.

d) Puls = 90. Blutdruck 122. Niveaustand in der Bürette = 36. Nach Einlauf = 0. Menge des eingeflossenen = 36 ccm. Dauer

der Vagusreizung = 4 Secunden. Strömungsgeschwindigkeit pro Secunde = 9,0. Volumen pro Systole (Schlagvolumen) = 6,0 ccm.

e) Aderlass von 220 ccm. Puls 94. Blutdruck 47. Niveaustand in der Bürette = 75. Nach Einlauf = 37. Menge des eingeflossenen = 38. Dauer der Vagusreizung: 4 Secunden. Strömungsgeschwindigkeit pro Secunde = $9^1/_2$ ccm. Volumen pro Systole (Schlagvolumen) = 6,62 ccm.

f) Puls 100. Blutdruck 73. Niveaustand in der Bürette 39. Nach Einlauf 0. Menge des Eingeflossenen 39 ccm. Dauer der Vagusreizung $4^1/_2$ Secunden. Strömungsgeschwindigkeit pro Secunde 8,7. Volumen pro Systole (Schlagvolumen) 5,36 ccm.

g) Puls 100. Blutdruck 58. Niveaustand in der Bürette 59. Nach Einlauf 0. Menge des eingeflossenen 59 ccm. Dauer der Vagusreizung 7 Secunden. Strömungsgeschwindigkeit pro Secunde 8,4. Volumen pro Systole (Schlagvolumen) 5,04 ccm.

h) Puls 104. Blutdruck 59. Niveaustand in der Bürette 60. Nach Einlauf 0,7. Menge des eingeflossenen 59,3. Dauer der Vagusreizung 6 Secunden. Strömungsgeswindigkeit pro Secunde 10 ccm. Volumen pro Systole (Schlagvolumen) 5,78 ccm.

Strömungsgeschwindigkeit im Normalversuch im Durchschnitt 7,6 ccm; pro Minute und Kilo 63,3 ccm. Schlagvolumen im Normalversuch im Durchschnitt 5,48 ccm. Strömungsgeschwindigkeit nach Aderlass im Durchschnitt 9,15; pro Minute und Kilo 76,5 ccm. Schlagvolumen nach Aderlass im Durchschnitt 5,57 ccm.

Die folgenden Versuche gebe ich in Tabellenform:

Tabelle IV.

Vers.-No. Datum	Pulse p. Min	Blut-druck.	Einströmung Zeit Sek.	Einströmung Volumina ccm.	Einströmung p. Sek.	Schlag-volumen.		Pro Kilo u. Min.	Bemerkungen.
I. 5.5.04.	70	128	5	33	$6^3/_4$	5,78	Mittel 5,48 ccm	63,3ccm	Männlicher Foxterrier. 1. Versuch mit 0,9 % NaCl-Lösung. Später Blut.
	88	120	5	34	$6^4/_5$	4,64			
	76	128	4	33	$8^1/_4$	5,51			
	90	122	4	36	9	6,—			
Aderlass 220 ccm.									
	94	47	4	38	$9^1/_2$	6,20	Mittel 5,57 ccm	76,5ccm	
	100	79	$4^1/_2$	39	8,7	5,36			
	100	58	7	59	8,4	5,04			
	104	59	6	59,3	10	5,78			

Tabelle V.

Vers.-No. Datum	Pulse p. Min	Blut-druck.	Einströmung Zeit Sek.	Einströmung Volumina ccm.	Einströmung p. Sek.	Schlag-volumen.	Pro Kilo u. Min.	Bemerkungen.
II. 6.5.04	138	105	5	45,0	9	4,0 ccm.	63,5ccm	Hund 9 kg. 1. Vers. m. Natriumzitratlösung.
	136	85	7	62,5	8.9			
	136	95	5	48,5	9,7			
Aderlass 250 ccm.								
	140	65	9	92	10,2	ca. 4,5 ccm	72,1ccm	
	140	70	9,5	95	10,0			
	142	65	8	90	11,25			
	145	83	4	47,0	11,85			

Vers.-No. Datum	Pulse p. Min.	Blutdruck	Einströmung Zeit Sek.	Einströmung Volumina ccm.	Einströmung p. Sek.	Schlagvolumen		Pro Kilo u. Min.	Bemerkungen.
					Tabelle VI.				
III.	140	68	5	50	10,	5,0		125,2 ccm	Fox. 4500 g. Peptoninjec. pro kg 0,4 g.
	140	55	$4^{1}/_{2}$	46	10	5,0			
	140	55	$5^{3}/_{4}$	47	8,18	3,2			1 Systole; Minimalw.
					Aderlass 160 ccm.				
	100	35	$9^{3}/_{4}$	52	5,3	3,18			Minimalwerthe.
	100	58	6	53	5,5	3,3			"
					Aderlass bis 160 ccm.				
	150	40	7	41	5,8	2,3			1 Systole Minimalw.
	150	45	6	41	6,83	2,7			
	132	30	9	57	6,3	2,1			Minimalwerthe.
	132	35	$10^{3}/_{4}$	88	8,2	3,6			
	120	38	$11^{1}/_{4}$	63	5,6	3,0			1 Systole.
					Tabelle VII.				
IV.	120	62	7	70	10,0	5,0	Mittel 4,87 ccm	40,9 ccm	Hund 14,5 kg.
	120	60	6	58	9,7	4,8			
	126	60	2	22	11,0	5,2			
	120	55	4	36	9	4,5			
					Aderlass 240 ccm.				
	130	45	14	132	10,2	4,7	Mittel 4,40 ccm	40,0 ccm	
	130	45	$2^{1}/_{4}$	19,5	8,7	4,0			
	130	55	4	39	9,75	4,5			
					Tabelle VIII.				
V.	100	60	$5^{1}/_{2}$	37,5	7,0	4,2	Mittel 4,26 ccm	50,8 ccm	Hund 8,5 kg.
	100	65	7	54	7,7	4,4			
	100	60	$7^{1}/_{4}$	51	7,	4,2			
					Aderlass 200 ccm.				
	120	40	6	63	10,3	5,15	Mittel 4,98 ccm	72 ccm	
	120	50	$7^{1}/_{4}$	73	10,7	5,35			
	130	55	7	68	9,7	4,45			
					Tabelle IX.				
VI.	120	126	$3^{1}/_{2}$	43	12,1	6,5	Mittel 5,68 ccm	52,2 ccm	Hund 13,2 kg. Pepton 0,4 g pro Kilo in die Vene.
		120	$7^{1}/_{2}$	79	10,5	5,25			
		120	$10^{3}/_{4}$	118	10,9	5,45			
		100	5	62	12,4	6,2			
					Aderlass 300 ccm.				
	140	70	5	56	11,2	4,8	Mittel 5,19 ccm	55,4 ccm	
		65	$6^{1}/_{2}$	80	12,3	5,2			
		80	7	98	12,2	5,2			
		80	8	91	13,0	5,55			

Betrachtet man in vorstehenden Tabellen zunächst die Werthe für die Normalperioden, und zwar die auf Minute und Kilo berechneten, da diese am ehesten ein Maass zur Beurtheilung der Stromgeschwindigkeit abgeben können, so finden wir, dass die in der Zeiteinheit durch das Herz strömende Blutmenge in ziemlich weiten Grenzen schwankt. Diese Schwankungen sind sicher zum Theil bedingt in der groben Versuchsanordnung selbst. Trotzdem glaube ich, dass sich die Werthe sehr wohl zur Beurtheilung der Verhältnisse verwenden lassen. Das Minimum der in Minute pro Kilogramm Thier strömenden Blutmenge beträgt 40 ccm,

das Maximum 125, im Mittel bei 6 Thieren 66 ccm. Diese Zahl steht in der Mitte zwischen den von Zuntz[1]) für die strömende Blutmenge bei Hunden und den von Tigerstädt[2]) bei Kaninchen ermittelten Werthen. Auch in meinen Versuchen bestätigt sich, dass die Strömungsgeschwindigkeit bei kleinen Thieren grösser ist als bei schwereren Thieren.

Die Anämieversuche sind nicht alle gleichsinnig ausgefallen. Versuch I, II, V und VI ergeben eine deutliche Beschleunigung des Blutstromes, die im Versuch IV fehlt und im Versuch VI nur gering ist. Im Versuch III lassen sich die Werthe in der Anämieperiode nicht verwerthen, da die Vagusreizung versagte. Es bleiben also drei einwandsfreie Versuche übrig, aus denen deutlich hervorgeht, dass die Stromgeschwindigkeit nach Aderlass vermehrt ist. Die Steigerung betrug im I. Versuch ca. 20,8 pCt., im II. ca. 13,7 pCt. und im III. sogar 42,4 pCt. Weniger constant war das Verhalten des Schlagvolumens. Es steigt im II. Versuch um 12,5 pCt., im V. Versuch um ca. 17 pCt. In den anderen veränderte es sich nach dem Aderlass entweder garnicht oder wurde sogar ein wenig geringer. Das hängt möglicher Weise mit der Erhöhung der Pulsfrequenz zusammen, indem mit wachsender Pulsbeschleunigung die Entleerung des Ventrikels unvollständiger wird. Im Ganzen geht aus meinen Versuchen hervor, dass bei der acuten Anämie die Stromgeschwindigkeit vermehrt ist und dass auch das Schlagvolumen des Herzens vergrössert sein kann. Wie diese Verhältnisse bei der chronischen Anämie sind, darüber geben meine Versuche keine Auskunft; es ist aber nach den oben angestellten Betrachtungen durch Vertiefung der Athmung, Beschleunigung der Pulsfrequenz und Erschlaffung der peripheren Gefässe mit Wahrscheinlichkeit auch hier eine Erhöhung der Blutströmungsgeschwindigkeit zu erwarten. Die experimentellen Belege dafür denke ich in Kurzem zu erbringen.

Resumé.

1. Die gesammten Oxydationen anämischer Individuen sind nicht herabgesetzt, im Gegentheil häufig erhöht, im Allgemeinen normal gross.

2. Das Sauerstoffbindungsvermögen für Hämoglobin ist keine constante Grösse, sie schwankt bei anämischen Zuständen ebenso wie in der Norm in erheblichen Grenzen, ist aber im Allgemeinen bei der Anämie höher als normal.

3. Der Sauerstoffgehalt anämischen Venenblutes ist absolut und relativ bedeutend herabgesetzt, was eine erhöhte Ausnutzung des Sauerstoffes in den Capillaren bedeutet.

4. Die Circulationsgeschwindigkeit des Blutes bei der acuten Anämie wird beschleunigt. Das Schlagvolumen des Herzens kann vergrössert sein.

5. Die wesentlichen compensatorischen Faktoren im Stoffwechsel der Anämischen sind vermehrte Ausnutzung des Sauerstoffs im Capillargebiete und Beschleunigung der Blutströmung, unter Umständen auch erhöhte Sauerstoffcapacität des Hämoglobins.

---

1) Pflüger's Arch. Bd. 55. S. 521.

2) Physiologie des Kreislaufs. 1893. S. 148.

XXIX.

Aus der II. med. Klinik zu Berlin.

Ueber die Herkunft des Zuckers im Pankreas-Diabetes von Hunden.

Von

Dr. **L. Mohr**,
klin. Assistenten.

Die Frage der Zuckerbildung im Thierkörper scheint heute offener zu sein denn je. Nicht darum handelt es sich in erster Linie, ob aus Eiweiss oder Fett Zucker entstehen kann; es darf, wenn man dem Gedankengange Pflüger's[1]) folgt, der in letzter Zeit das Problem der Zuckerbildung wieder zur Discussion gestellt hat, noch nicht einmal als sicher gelten, dass aus einer nicht kohlehydrathaltigen Substanz überhaupt Zucker entsteht. Pflüger's Beweisführung stützt sich auf die Thatsache, dass der Glykogengehalt von Thieren trotz äusserer Aehnlichkeit im Ernährungszustand ganz ungleich gross sein kann, und dass vor Allem Bedingungen, welche den Glykogenbestand bekanntermaassen verändern, z. B. Hunger, selbst in extremsten Fällen völligen Glykogenschwund oder höchstgradige Glykogenarmuth nicht ohne Weiteres garantiren. Als Beispiel führt Pflüger seine Beobachtung an einem Hund an, der selbst nach 28tägigem Hungern noch mehr als 28 g Glykogen in seinem Körper hatte. Durch Vernachlässigung dieser Thatsachen kommt es, dass aus den meisten Versuchen falsche Schlüsse über die glykogenbildende Eigenschaft gewisser Substanzen gezogen wurden. Für eine Zuckerbildung aus Eiweiss, Glycerin etc. liegt nach Pflüger ein Beweis nur dann vor, wenn der maximale Glykogengehalt, den ein Thier überhaupt besitzen kann, durch das nach Verfütterung eines bestimmten Stoffes gefundene Glykogen oder den beim Diabetes im Harn ausgeschiedenen Zucker übertroffen wird. Ein Hund kann nach Pflüger[2]) im Maximum 41 g Zucker oder 38 g Glykogen enthalten; das ist der Höchstwerth, den Schöndorff bei der Analyse von 7 Hunden einmal

1) Das Glykogen und seine Beziehungen zur Zuckerkrankheit. 2. Aufl. Bonn 1905.

2) l. c., S. 283.

gefunden hat. Es ist wichtig, hervorzuheben, dass Schöndorff[1]) seine Hunde, die mit einer Ausnahme annähernd gleiches Gewicht (6—9 kg) hatten, während 8 Tagen nach einer ebenso langen Hungerperiode reichlich mit Fleisch und Kohlehydrate fütterte, ehe er sie tödtete. Ein Thier wog zu Beginn 53 kg, nach 8tägiger Fütterung mit Reis und Fleisch 63,25 kg. Auf 1 kg Thier enthielten die einzelnen Thiere an Zucker: 6,23 g, 7,75 g, 32,49 g, 40,987 g, 37,64 g, 19,72 g, 8,19 g. Das sind, wie man sieht, sehr ungleiche Werthe. Wenn nun Pflüger den Maximalwerth von 41 g Zucker pro Kilo Thier der Berechnung aller bisherigen Versuche über die Zuckerbildung aus Eiweiss etc. zu Grunde legt, findet er, dass nur in seinen eigenen und in einem Versuch von Lüthje genügende Sicherheit dafür geboten ist, dass in der That auch aus nicht kohlehydrathaltigen Substanzen Zucker entstanden ist.

Obgleich ich[2]) selbst bereits früher der Ansicht Ausdruck verliehen habe, dass im Diabetes auch aus kohlehydratfreien Stoffen eine Zuckerbildung vollzogen wird, möchte ich doch zu bedenken geben, dass dieser Vorgang auch auf dem von Pflüger eingeschlagenen Wege mit Sicherheit nicht bewiesen ist. Die von Pflüger als Standardwerth proclamirte Zahl kann schon deswegen keinen Anspruch auf absolute Gültigkeit haben, weil sie aus einer ganzen Reihe von ihr zum Theil erheblich differenter Zahlen herausgegriffen ist. Sie kann weder als Normalzahl für gleich genährte, gemästete Thiere gelten, noch viel weniger für Thiere, die sich unter ganz anderen Ernährungsbedingungen befinden, oder für abgemagerte diabetische Menschen. Es lässt sich doch wohl auch von vornherein nicht ausschliessen, dass unter Umständen Glykogenmästungen erzielt werden können, die noch über der von Pflüger als Maximalzahl betrachteten liegen. Aller Voraussicht nach hängt die Grösse der Glykogenanhäufung unter Ernährungsbedingungen, wie sie bei den Schöndorff'schen Hunden vorlagen, wenn wir von allen äusseren, die Grösse des Stoffwechsels bestimmenden Momenten wie Gewicht, Muskelarbeit, Umgebungstemperatur etc. absehen, davon ab, in welchem Tempo die Umprägung des Vorrathglykogens zu Fett erfolgt. Dass dieser Process beim einzelnen Thier verschieden ist, geht schon aus ganz allgemeinen Erfahrungen über die Mast hervor; der Zuwachs an Körpergewicht bei der Mast ist immer zu Anfang der Mästungsperiode viel schneller, als im späteren Verlauf. Daraus darf man wohl schliessen, dass die Grösse der Fettbildung aus Glykogen schon zu verschiedenen Zeiten bei dem gleichen Individuum ebenso verschieden ist, wie er bei verschiedenen Individuen der gleichen Species variirt. Daraus folgt, dass man einen Maximalwerth für Glykogen überhaupt nicht gut aufstellen kann. Dann wären aber auch die wenigen anscheinend beweisenden Versuche von Pflüger und Lüthje wieder unsicher. Aus den Versuchen von Schöndorff lässt sich eben nur die bekannte Thatsache erschliessen, dass selbst unter gleichen Ernährungsbedingungen der Glykogengehalt von Thieren erheblich verschieden ist, und dass eine auch nur annähernd der Wahrheit nahekommende Schätzung des Glykogenbestandes

1) Pflüger's Arch. Bd. 99. S. 191. 1903.
2) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 52.

eines Versuchsthieres selbst bei Verwerthung exactest gewonnener, andere Thiere betreffender Zahlen unmöglich ist.

Wenn man deshalb in der hier vorliegenden Frage weiter kommen will, muss man nach meiner Meinung Versuchsbedingungen wählen, welche einen Mindestgehalt an Glykogen garantiren. Nach allen vorliegenden Berichten bewirkt anstrengende Arbeit raschen Glykogenschwund in den Muskeln und der Leber. Bereits Claude Bernard[1]) war dies bekannt; er erwähnt den Schwund des Glykogens in diesen Organen beim Erwachen winterschlafender Thiere, sowie seine Anhäufung im ruhenden und sein Verschwinden im thätigen Muskel der Säugethiere und Vögel. Diese Angaben Claude Bernard's haben in der Folgezeit durch vielfach modificirte Versuchsbedingungen an den Muskeln der verschiedensten Thiere ihre Bestätigung gefunden. S. Weiss[2]), Marcuse[2]) u. A. tetanisirten Froschmuskeln und verglichen den Glykogengehalt der tetanisirten Muskeln mit dem der ruhenden. Sie fanden dabei in den gereizten Muskeln eine ganz erhebliche Glykogenabnahme. E. Külz[2]) bestimmte den Glykogengehalt von Hunden, welche 6 bis 9 Stunden lang schwere Arbeit verrichtet hatten. Der Gehalt an Glykogen schwankte bei 4 Hunden von 0,06—1,63 g pro Kilogramm Thier; insbesondere hat Külz gezeigt, dass fast das ganze Glykogen der Leber bei anstrengender Muskelarbeit zum Schwinden gebracht wird, während das Muskelglykogen grössere Resistenz zeigt. Ganz das Gleiche wie bei Muskelarbeit findet man bei Thieren, die mit Strychnin vergiftet sind [Rosenbaum, Hergenhahn, Külz, Frentzel[3])]. Aus Allem geht hervor, dass Muskelarbeit ein mächtiges Hülfsmittel ist, um Thiere möglichst glykogenarm zu machen. Völlig glykogenfrei werden, wie schon Külz hervorgehoben hat, selbst bei anstrengendster Thätigkeit die Thiere nicht, weil in den Muskeln sich immer noch Glykogen vorfindet. Dieser Rest von Glykogen ist allerdings, wie gleichfalls Külz nachgewiesen hat, sehr gering. Um auch diesen noch auf sein äusserstes Minimum zu beschränken, habe ich die in den folgenden Versuchen verwendeten Thiere noch längere Zeit hungern lassen (6—20 Tage). Einige Tage vor der Pankreasexstirpation mussten die Thiere 2—3½ Stunden täglich in der Tretbahn laufen. Die Bestimmung des ausgeschiedenen Zuckers geschah auf polarimetrischem Wege.

Protokolle.

I. Weiblicher Foxterrier hungert 18 Tage. Am 16., 17. und 18. Hungertage läuft das Thier je zwei Stunden in der Tretbahn. Gewicht am 18. Hungertage 7,5 kg. Operation am 20. Oct. 1904.

Am 21. Oct.	enthält der Harn des hungernden Hundes Zucker	= 15,0 g
„ 22. „	„ „ „ „ „ „ „	= 23,5 g
„ 23. „	„ „ „ „ „ „ „	= 20,4 g
„ 24. „	„ „ „ „ „ „ „	= 18,7 g
„ 25. „ †.	Gesammtzuckerausscheidung	= 77,6 g

II. Männlicher Strassenhund, hungert 20 Tage. Am 18., 19. und 20. Hunger-

1) Cit. nach E. Pflüger, l. c. S. 423.
2) Cit. nach E. Pflüger, l. c. S. 424, 425 u. 426.
3) Cit. nach E. Pflüger, l. c. S. 234 u. 235.

tage läuft der Hund täglich $3^1/_2$ Stunden in der Tretbahn. Am 20. Hungertage (23. Oct. 04) 2 Stunden, nachdem der Hund die Tretbahn verlassen hat, Exstirpation des Pankreas. Gewicht 18 kg.

Am 24. Oct.	enthält der Harn des hungernden Hundes Zucker	=	30,2 g
„ 25.	„ „ „ „ „ „ „ „	=	42,7 g
„ 26.	„ „ „ „ „ „ „ „	=	24,7 g
„ 27. „ †.	Gesammtzuckerausscheidung	=	97,6 g

III. Weiblicher Spitz, hungert vor der Operation 6 Tage, läuft drei Tage vor der Operation am 8. Nov. täglich 3 Stunden in der Tretbahn. Gewicht 11,5 kg am 8. Nov.

Am 9. Nov.	beträgt die Zuckerausscheidung im Harn	=	3,8 g
„ 10.	„ „ „ „ „ „	=	12,7 g
„ 11.	„ „ „ „ „ „	=	10,6 g
„ 12.	„ „ „ „ „ „	=	13,4 g
„ 13.	„ „ „ „ „ „	=	11,1 g
„ 14.	„ „ „ „ „ „	=	7,3 g
„ 15.	„ „ „ „ „ „	=	6,9 g
„ 16.	„ „ „ „ „ „	=	4,7 g
„ 17.	„ „ „ „ „ „	=	4,2 g
„ 18.	„ „ „ „ „ „	=	5,3 g
„ 19.	„ „ „ „ „ „	=	3,6 g
„ 20.	„ „ „ „ „ „	=	3,1 g
„ 21.	„ „ „ „ „ „	=	0,4 g
„ 22.	„ „ „ „ „ „	=	0 g
„ 23.	„ „ „ „ „ „	=	0 g
„ 24.	„ „ „ „ „ „	=	1,2 g
„ 25.	„ „ „ „ „ „	=	0,3 g
„ 26. „ †.	Gesammtzuckerausscheidung	=	88,6 g

Aus den Protokollen geht hervor, dass der erste Hund, nachdem er 18 Tage gehungert und in 3 Tagen täglich 2 Stunden in der Tretbahn gelaufen war, während den auf die Pankreasexstirpation folgenden 4 Tagen noch 77,6 g Zucker ausschied. Selbst unter Zugrundelegen der von Külz gefundenen Maximalzahl von 1,63 g Zucker lässt sich diese Zuckerausscheidung nur aus der Zersetzung nicht kohlehydrathaltigen Materiales erklären. Genau dasselbe trifft zu bei dem zweiten Hund, der nach 20 Hungertagen und täglich $3^1/_2$ stündiger Arbeit während zweier Tage vor der Operation noch 97,6 g Zucker in 3 Tagen nach der Operation ausschied. Besonders beweisend erscheint mir aber der dritte Hund, der innerhalb 17 Tagen nach der Pankreasexstirpation noch 88,6 g Zucker ausschied, obgleich er vor der Operation 6 Tage gehungert und 3 Tage vor der Operation täglich 3 Stunden in der Tretbahn gelaufen hatte. Es lassen somit diese Versuche doch wohl keinen Zweifel darüber, dass bei minimalstem Glykogengehalt im Organismus eine sehr lebhafte Neubildung von Kohlehydraten vor sich geht. An dieser Neubildung können aber nur betheiligt sein Eiweiss oder Fett oder beide zusammen.

XXX.

Aus der II. med. Klinik zu Berlin.

Ueber die Zuckerbildung aus Eiweiss.

Von

Dr. **L. Mohr,**
klin. Assistenten.

(Mit 1 Curve im Text.)

Die Möglichkeit einer Betheiligung der Eiweisskörper an der Zuckerbildung ist neuerdings wieder völlig strittig geworden; insbesondere lehnt Pflüger nach eingehender Kritik der einschlägigen Verhältnisse jede Beziehung des Eiweisses zur Zuckerbildung ab. Die Beweisführung Pflüger's habe ich, soweit sie sich auf die aus der Berechnung des maximalen Glykogengehalts der Thiere gezogenen Schlussfolgerungen stützt, bereits in der vorhergehenden Arbeit besprochen. Pflüger[1]) hat nun neuerdings eine auf andere Momente gestützte Beweisführung angeführt, die viel Bestechendes für sich hat. Pflüger geht von der durch ihn selbst, Voit, Rubner u. A. gefundenen Thatsache aus, dass Eiweiss, Fett und Kohlehydrate in ganz verschiedener Weise den Stoffwechsel beeinflussen. Während Eiweissnahrung den Stoffwechsel steigert, d. h. auch in weit den Bedarf überschreitenden Mengen verbrannt wird, werden Fett und Kohlehydrate stets nur in dem Maasse umgesetzt als dem Bedarf entspricht. Reichliche Eiweissnahrung führt ferner stets zu einer Ersparung von Fett und Kohlehydraten, weil in erster Linie immer Eiweiss zur Bestreitung des Stoffwechsels herangezogen wird. In dem Maasse als der Eiweissstoffwechsel steigt, wird Fett und Kohlehydrat aus denselben zurückgedrängt und zwar wie Rubner gezeigt hat, unter gewissen Bedingungen in isodynamen Mengen. Das Gleiche ist nun auch im Diabetes der Fall; hier bewirkt vermehrte Eiweisszufuhr eine Ersparniss an Kohlehydraten, die jetzt, da ein Bedürfniss zu ihrer Zersetzung nicht vorliegt, und die Möglichkeit, sie als Glykogen aufzustapeln, zu Verlust gegangen ist, ungenützt im Harn den Körper verlassen. Beim glykogenarmen pankreasdiabetischen Hunde bewirkt die Eiweissnahrung eine Ersparung der aus dem Fett gebildeten Kohlehydrate; je mehr Eiweiss zersetzt

1) E. Pflüger, Das Glykogen etc. Bonn 1905. S. 329ff.

wird, d. h. je ausschliesslicher das Thier von Eiweiss lebt, um so mehr muss der aus Fett gebildete Zucker gespart werden und um so mehr muss die Zuckerausscheidung im Harn steigen. Daraus erklärt Pflüger die Thatsache, dass vermehrte Eiweissnahrung die Glykosurie steigert.

Da es nicht ohne Weiteres einzusehen ist,' warum bei erhöhter Eiweisszersetzung und ruhendem Fettstoffwechsel aus dem Fett stets mehr Zucker gebildet wird, macht Pflüger[1]) die Hypothese, dass bei ausschliesslicher Eiweisszersetzung die ohnehin nach der Exstirpation des Pankreas gereizte Leber noch in stärkere Erregung geräth, welch letztere sich in einer gleichzeitigen Steigerung ihrer zuckerbildenden Function äussere.

Mit der hier in grossen Umrissen geschilderten Lehre Pflüger's lassen sich aber einige bekannte Thatsachen, wie ich gleich zeigen möchte, nicht leicht vereinigen.

Wenn es wahr ist, dass die Zuckerbildung im Organismus ein ununterbrochen fortlaufender Lebensprocess ist, so muss beim normalen glykogenarmen Thier bei reiner Eiweissfütterung es schliesslich zur Glykogenanhäufung kommen. Denn da die Zuckerbildung aus Fett ständig vor sich geht, die producirten Zuckermengen aber nicht verbraucht werden, da ja das Thier nur von Eiweiss lebt, so müssen diese in Glykogen zurückverwandelt und als solche aufbewahrt werden. Nun findet man aber nach Pflüger selbst bei reichlichster ausschliesslicher Eiweissnahrung keine Glykogenvermehrung. Es bliebe dann nur die Möglichkeit, dass entweder in der Norm aus Fett kein Zucker gebildet wird, oder dass zwar aus Fett Zucker bezw. Glykogen entsteht, dass es aber in Fett zurückverwandelt wird. Mit einer teleologischen Auffassung ist ein solcher Vorgang nicht gut vereinbar, denn die Umprägung des Fettes in Zucker nur zu dem Zwecke, dass nachher wieder Fett entsteht, ist recht wenig zweckmässig schon aus dem Grunde, weil doch wahrscheinlich mit der Zuckerbildung aus Fett ein Wärmeverlust für den Körper verbunden ist. Man kann natürlich die Möglichkeit eines solchen Vorgangs nicht bestreiten; für besonders wahrscheinlich halte ich sie nicht.

Es würde somit nur die Möglichkeit übrig bleiben, dass beim normalen Thier, wenn es von Eiweiss lebt, eine Zuckerbildung überhaupt nicht stattfindet.

Die Zuckerbildung im Diabetes mellitus und im Pankreasdiabetes der Thiere wäre eine pathologische Erscheinung, und zwar müsste sie auf einer Ueberproduction von Zucker beruhen, denn mit steigender Eiweisszersetzung in der Leber wächst die Zuckerproduktion. Da aus chemischen Gründen es unmöglich ist, dass aus Fett selbst unter pathologischen Bedingungen mehr als die theoretisch mögliche Zuckermenge entsteht, so müsste bei dieser Form der Ueberproduction von Zucker der Stoffumsatz überhaupt gesteigert sein. Wir werden sehen, inwieweit diese Consequenzen sich mit den Thatsachen vertragen.

Der Begriff der Ueberproduction von Zucker im Diabetes mellitus

---

1) Pflüger's Arch. Bd. 108. S. 187. 1905.

ist von jeher ein strittiger Punkt, der innig mit der Theorie des Diabetes verknüpft ist. Bekanntlich nimmt ein Theil der Autoren an, dass die diabetische Glykosurie zurückzuführen ist einerseits auf ein Unvermögen der Leberzellen, den Zucker als Glykogen zurückzuhalten, anderseits auf ein Unvermögen der Zellen den kreisenden Zucker zu verwerthen. In Folge dessen steigt der Blutzuckergehalt und der Zucker fliesst ungenützt durch die Nieren in den Harn. Anderseits wird angenommen, dass die Zuckerverwerthung keineswegs geschädigt sei und dass vielmehr die primäre Störung im Zuckerstoffwechsel des Diabetikers darin bestehe, dass Zucker im Uebermaass in die Circulation geworfen, bei mangelndem Bedarf von den Zellen aber nicht verbrannt würde.

Es ist nun kein Zweifel, dass im Diabetes das Verbrennungsvermögen der Zellen für Zucker nicht völlig aufgehoben ist, z. B. sinkt die Zuckerausscheidung bei Muskelarbeit zum Zeichen dafür, dass Zucker verbrannt wird. Der Zucker verschwindet aber bei Arbeit selbst dann nicht, wenn der calorische Werth der Arbeit weit den der Nahrung und des kreisenden Zuckers übertrifft. Das geht aus der in diesem Heft publicirten Arbeit von F. Heinsheimer hervor. Daraus folgt, dass das Oxydationsvermögen für Zucker sicher wenigstens zum Theil aufgehoben ist. Dass daneben noch eine Ueberproduction von Zucker vorhanden ist, ist möglich; in ihrem Wesen ist sie jedenfalls anders als diejenige, welche sich als Consequenz der Pflüger'schen Auffassung über die Zuckerbildung aus Fett ergäbe. Pflüger selbst sagt über die Ueberproduction in seinem Buche auf S. 440 folgendes:

„Die Ueberproduction des Zuckers wird im Allgemeinen von den meisten Forschern geleugnet oder kaum anerkannt. Sie ist aber mit absoluter Sicherheit nachgewiesen und wenigstens sehr oft, vielleicht immer die wesentliche Ursache der Ausscheidung des Zuckers durch die Nieren. Wenn nach dem Zuckerstich Cl. Bernard's die Leber ihr Glykogen in kurzer Zeit in Zucker verwandelt, der, in das Blut übertretend, dessen Gehalt zu ungewöhnlicher Höhe steigert, die den Uebergang durch die Niere in den Harn zur Folge hat, so ist die Ueberproduction des Zuckers bewiesen. Denn, was als Glykogen in der Leber aufgestapelt bleiben sollte, ist als Zucker im Körper verbreitet. Da jede etwa durch Injection in die Blutgefässe bedingte Steigerung des Zuckergehaltes des Blutes Glykosurie erzeugt, kann nicht geleugnet werden, dass der Zuckerstich einen durch Ueberproduction von Zucker bedingten Diabetes bewirkt.

Wenn wir durch Reizung der Nervi vagi oder anderer Nerven Glykosurie erzeugen, so wissen wir, dass hierbei die reflectorische Erregung des Zuckercentrums in der Medulla oblongata wesentlich ebenso wie der Zuckerstich wirkt und dieselbe Erklärung verlangt.

Schon nach dem einfachen Zuckerstich hat Cl. Bernard bei Hunden bis zu 7 Tagen anhaltende Glykosurie beobachtet und bei Krankheiten der Medulla oblongata sind ja dauernde schwere, diabetische Zustände aufgetreten, wofür ich oben bereits werthvolle Beispiele mitgetheilt habe. Sind nun diese länger dauernden, auf nervöser Basis stehenden Diabetesarten ebenfalls durch Ueberproduction von Zucker zu erklären? Ich

glaube, ja. Wir haben angenommen, dass die Innervation der Leber in Folge der Secretion reicherer Diastasemengen die Ueberführung des Glykogens in Zucker bedingt. Wenn durch Entartungsprocesse in der Medulla oblongata das Zuckercentrum in dauernder Erregung gehalten wird, muss der Fermentgehalt der Leber auf ungewöhnlicher Höhe bleiben. Die Folge ist, dass der mit der Nahrung zugeführte Zucker zwar in Glykogen übergeht, um aber sofort in Zucker zurückverwandelt zu werden. Die Berechtigung zu dieser Annahme liegt in der von mir in Bestätigung von O. Minkowski sicher nachgewiesenen Thatsache, dass sogar beim Pankreasdiabetes die Leber bis zum Tode noch immer Spuren von Glykogen aufweist, obwohl das Thier seit vielen Wochen kein Vorrathsglykogen mehr enthalten kann, da es nur mit kohlehydratfreiem Eiweiss gefüttert worden ist und ungeheure Mengen von Zucker ausgeschieden hat. Insofern das aus zugeführtem Zucker neugebildete Glykogen nicht aufgestapelt wird, sondern sofort wieder in Zucker übergeht, liegt eine Ueberproduktion von Zucker vor. Es tritt ein Zustand ein, der in seinen Folgen sich in maximo so darstellt, als wäre keine Leber mehr da."

Mit anderen Worten bekennt sich hier Pflüger zu der schon lange von Klinikern und Physiologen acceptirten Vorstellung, dass die Anhäufung von Zucker im Blut beim Diabetes im Wesentlichen von einer Insufficienz der Glykogendepots herrührt. Diese ist aber grundverschieden von der Ueberproduction, welche durch die vermehrte Zuckerbildung aus Fett von Seiten der erregten Leberzellen bei gesteigerter Eiweisszersetzung im Pankreasdiabetes der Hunde entstehen würde. Für eine solche Art von Ueberproduction fehlt der stricte Beweis und sie wird mir auch unwahrscheinlich, wenn ich die Voraussetzungen betrachte, die sie fordert.

Es müsste nämlich beim kohlehydratarmen pankreasdiabetischen Hund nach meiner Meinung gefordert werden, dass überhaupt ein erhöhter Umsatz von Nahrungsmaterial stattfindet, d. h., eine Steigerung des Stoffwechsels, abgesehen von der specifischen Steigerung desselben durch reine Eiweissnahrung. Eine solche liegt aber, wie ich auf Grund eigener Versuche schon jetzt behaupten möchte, nicht vor. Man kann sie aber auch schon aus anderen Gründen bezweifeln ohne etwa speciell darauf gerichtete Respirationsversuche. Wenn in der That reine Eiweissnahrung beim pankreasdiabetischen Hund von einer Vermehrung der Fettzersetzung gefolgt wäre, dann müsste man nach Pflüger eine vermehrte Bildung und Ausscheidung von Acetonkörpern erwarten, denn nach seiner Annahme zerfällt das Fettmolekül bei der Zuckerbildung aus Fett so, dass z. B. aus einem Molekül Stearinsäure oder Oelsäure, 2 Moleküle Traubenzucker, 2 Moleküle Kohlensäure und 1 Molekül Buttersäure entsteht, die zu Oxybuttersäure wird. Nun fehlen aber gerade beim pankreasdiabetischen Hunde in weitaus der ausschliesslich mit Eiweiss oder Fleisch genährten Mehrzahl der Fälle, selbst bei maximalster Zuckerausscheidung, Acetessigsäure und Oxybuttersäure, wie Minkowski schon beobachtet hat, und wie ich auf Grund regelmässig durchgeführter Untersuchungen bei 16 pankreasdiabetischen Hunden bestätigen kann. Man

findet bei diesen Thieren nicht einmal regelmässig eine Vermehrung des Acetons. Es wäre nun möglich, dass diese intermediär entstandenen Substanzen oxydirt worden sind; denn wir wissen ja auch aus klinischen Erfahrungen, dass neben Kohlenhydraten auch die Eiweisskörper die Verbrennung jener Substanzen befördern. Auch dann müsste aber ein gesteigerter Energieverbrauch beim pankreaslosen Hunde vorliegen, der, wie ich bereits erwähnt habe und später noch ausführlich auf Grund von Versuchen darlegen werde, nicht vorhanden ist.

Aus der Pflüger'schen Auffassung, wonach vermehrte Eiweisszersetzung beim pankreasdiabetischen Hund einhergeht mit vermehrter Fettzersetzung, würde aber auch noch der paradoxe Schluss folgen, dass ein gefütterter pankreasloser Hund in kürzerer Zeit zu Grunde gehen müsste als ein hungernder. Denn der letztere lebt von einem Minimum an Fett und Eiweiss, während ersterer proportional mit der wachsenden Eiweisszersetzung auch mehr Fett zersetzen muss.

In vielen Fällen findet man in der That eine directe Proportionalität zwischen Eiweisszersetzung und Zuckerausscheidung. Ich führe hier kurz zwei einschlägige Beobachtungen an:

I. Ein pankreasdiabetischer Hund (4,5 kg) (oper. am 11. 1, † 2. 2. 05) scheidet bei 100 g Fleisch im Mittel von 5 Tagen 7,5 g Zucker aus, bei 300 g Fleisch im Mittel von 5 Tagen 30 g.

Ein zweiter Hund (6,3 kg) scheidet bei 200 g Fleisch (im Mittel von 8 Tagen) durchschnittlich 18 g Zucker aus, bei 500 g Fleisch unter gleichen ersten Verhältnissen (im Mittel von 7 Tagen) 43 g[1]).

Das sind durchaus keine Ausnahmebeispiele; sie bilden im Gegentheil die Regel. Die proportional der Eiweisszersetzung ansteigende Glykosurie ist aber kaum vereinbar mit einer synergisch von den Leberzellen betriebenen Zuckerbildung aus Fett.

Aus den bisherigen Ausführungen geht hervor, dass den Voraussetzungen und Schlüssen Pflüger's grosse Schwierigkeiten entgegenstehen. Viel ungezwungener ist die Annahme, dass die nach Eiweissnahrung im Harn auftretenden Zuckermengen in erster Linie aus dem Eiweiss stammen. Diesen Schluss möchte ich im Folgenden durch weitere Beweise stützen.

---

1) Man könnte hier einwenden, dass die Proportionalität der Zuckerausscheidung mit der Fleischzersetzung daher kommt, dass ich mit steigender Fleischmenge mehr Fett dem Thiere zugeführt habe, und dass der Zucker aus dem Fett kommt. Ich bemerke dazu, dass der grösste Theil des Fleischfetts beim pankreaslosen Hund im Kot erscheint, und zwar um so mehr, je mehr Fett in der Nahrung ist; in die Circulation kommt deshalb nur wenig von dem im Fleisch enthaltenen Fett; die Zuckerausscheidung kann deshalb garnicht in Proportion zur Fettzufuhr stehen. Uebrigens will ich hier bemerken, dass auch die Hunde Pflüger's noch erhebliche Fettmengen erhielten. Denn die Nutrose enthält 6,1 pCt. Fett. (S. Rubner, Handb. d. Ernährungstherapie, herausg. von v. Leyden und Goldscheider. Bd. I. S. 93. 2. Aufl. 1903.) Z. B. erhielt Hund I von Pflüger (s. Arch. Bd. 108. S. 125ff.) vom 18. I. 05 bis 26. II. 05 4652,5 g Nutrose mit 283,77 g Fett. Ausserdem noch 83,3g Fett in Fleisch (Pflüger, l. c. S. 120). Im Koth sind 123,39 g Fett ausgeschieden.

Solange es der Fettbestand eines hungernden Thieres ermöglicht, trägt dieses die Hauptkosten des Energieverbrauchs im Hunger. Das ist natürlich auch beim hungernden pankreaslosen Hund der Fall. Da nach der oben entwickelten Pflüger'schen Anschauung nur deshalb Fettfütterung nicht zur Ausscheidung von Zucker führt, weil Fett immer nur entsprechend der Grösse des Bedarfs zersetzt und der hierbei gebildete Zucker auch sofort verwerthet wird, so wäre nicht einzusehen, warum trotzdem beim glykogenarmen, hungernden, pankreaslosen Hunde Zucker ausgeschieden wird. An einer Unfähigkeit der Leber das aus Fett gebildete Glykogen aufzustapeln, kann es nicht liegen, da bei reiner Fettzersetzung nie ein Ueberschuss von Zucker vorhanden ist. Ein Minderverbrauch von Zucker kann auch nicht die Ursache sein, denn nach Pflüger giebt es einen solchen im Diabetes nicht. Ebenso wenig wie es sich um ersparten Zucker handelt, denn von einem den Bedarf überschreitenden Stoffwechsel ist im Hunger doch wohl nicht die Rede.

Die Antwort auf diese Frage giebt meines Erachtens das Experiment der Fettfütterung am Hunger- oder in Unterernährung befindlichen Thier. Mit der Fettfütterung erfolgt beim Hungerthier eine Steigerung der Fettzersetzung; da sich hinsichtlich der Zuckerbildung aus Fett garnichts ändert, dürfte sich auch die Zuckerausscheidung nicht ändern. Diese sinkt aber mit der durch das Eintreten von Fett in den Stoffwechsel bewirkten Verdrängung des Eiweisses, wie der in folgender Tabelle niedergelegte Versuch zeigt:

Tabelle I.

Weiblicher Hund; 5,5 kg, operirt am 21. 7. 1904. 18 Hungertage.
Am 24. 7. 2,21 g Harnstickstoff. (N nach Kjeldahl, Zucker polarim. bestimmt.)

Datum 1904	Nahrung	Harnmenge	N	Zucker pCt.	Zucker g	
28. 7.	Hunger	500	2,45	0,6	3,0	
29. 7.	„	500	—	1,0	5,0	
30. 7.	„	500	4,45	1,4	7,0	
31. 7.	„	500	4,86	1,6	8,0	
1. 8.	125 g Butter + Pankreon.	500	1,99	0,4	2,0	Koth nicht untersucht, Fettstuhl
2. 8.	do.	500	1,22	0,05	0,25	
3. 8.	do.	500	1,11	0	0	
4. 8.	Hunger	500	1,13	0	0	
5. 8.	„	500	2,82	0,1	0,5	

Am 6. 8. Hund getödtet. Leber und Muskel zur Glykogenbest. Leberglykogen in nicht wägbaren Mengen bei Verarbeitung der ganzen Leber; ebenso bei Verarbeitung von 300 g Muskel keine wägbaren Mengen Glykogen.

Hier sehen wir, dass mit der Einschränkung der Eiweisszersetzung die Zuckerausscheidung sinkt. Sowie Fett weggelassen wurde, steigt die Stickstoffzersetzung mit der Zuckerausscheidung wieder an. Es geht doch hier zweifellos Mehrzersetzung von Fett mit Verminderung der Zuckerausscheidung einher. Es bleibt deshalb kaum eine andere Möglichkeit, als dass in der That der vor der Fettnahrung aus-

geschiedene Zucker aus dem Eiweiss entstanden ist, umsomehr als von einer im Hunger vorhandenen Ersparung von stickstofffreiem Material kaum die Rede sein kann; denn der Organismus hat in diesem Falle doch in erster Linie das Bestreben, Eiweiss und nicht Fett zu sparen. Dass der Zucker aus den Glykogenbeständen des Körpers kam, halte ich für ausgeschlossen, denn es ist unwahrscheinlich, dass das kleine, 5,5 kg schwere Thier am 18. Hungertage noch 52 g Zucker enthielt. Auch wäre dann nicht zu begreifen, warum beim Weglassen des Fettes in der Nahrung die Zuckerausscheidung sofort wieder die Tendenz zum Ansteigen zeigte.

Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse in jenen Fällen, wo ein mit Fleisch unterernährtes Thier nach Zulage von Fett nicht nur weniger Stickstoff umsetzt, sondern auch weniger Zucker ausscheidet. In diesen Fällen lebt das Thier von vornherein von Eiweiss und Fett; mit steigender Fettzulage wächst die Fettzersetzung an und sinkt, wie aus dem Verhalten der Stickstoffausscheidung hervorgeht, der Eiweissumsatz. Da aber der hypothetische Reiz auf die Leberzellen von Seiten des Eiweisses sowohl, wie von Seiten des Fettes fortdauert, müsste man erwarten, dass jetzt mindestens noch ebenso viel, wenn nicht noch mehr Zucker ausgeschieden wird. Dem ist aber nicht so, wie aus folgender Tabelle hervorgeht.

Tabelle II.

Hund, operirt am 22. 2. 05. Gewicht 5,7 kg. Die Zuckerausscheidung beträgt (bei Hunger) bis zum 1. 3. 93,7 g. N nach Kjeldahl, Zucker polarimetrisch bestimmt. Fett im Koth nach Verseifen mit Aether im Soxhlet-Apparat extrahirt.

Datum 1905	Gewicht	Nahrung	N	Zucker	
1. 3.	4,6 kg	100 g Fleisch 2 g Pankreatin	4,93	9,4	Koth enthält 4,3 g N, 6,8 g Fett
2. 3.	—	do.	5,02	10,2	
3. 3.	—	do.	4,87	8,6	
4. 3.	—	do.	4,85	9,5	
5. 3.	—	100 g Fleisch 60 g Butter 2 g Pankreatin	3,21	6,8	Koth enthält 3,97 g N, 43,0 g Fett + Fetts.
6. 3.	—	do.	2,98	4,3	
7. 3.	—	do.	3,16	4,8	
8. 3.	—	100 g Fleisch 2 g Pankreatin	4,57	7,5	
9. 3.	—	do.	5,81	8,3	Koth nicht untersucht
10. 3.	—	Frisst nicht	4,67	9,5	
11. 3.	—	Frisst nicht	4,36	7,4	

12. 3. †.

Zur Erläuterung der Tabelle ist zunächst zu bemerken, dass in der Periode vom 1. bis 5. März das Thier Stickstoff vom Körper abgegeben hat und zwar, wenn wir als Mittelwert für Fleisch 3,5 g Stickstoff nehmen, täglich ungefähr 2,49 g. In der Fettperiode sinkt die Stickstoffausscheidung sehr deutlich, sodass man annehmen kann, dass Stickstoff vom Körper nicht mehr abgegeben wurde. Die Fettresorption war

in Folge der Zugabe von Pankreatin entschieden sehr gut. Von ca. 144 g Fett sind 23 g im Stuhl ausgeschieden worden. Mit der Zurückdrängung der Eiweisszersetzung sinkt die Zuckerausscheidung deutlich, um in der Nachperiode wieder mit ansteigender Stickstoffausscheidung in die Höhe zu gehen.

Ganz analoge Verhältnisse bietet ein weiterer Versuch, der an einem arbeitenden Hund angestellt wurde. Der Versuchsanordnung lag die Ueberlegung zu Grunde, dass sich die Fettzersetzung entsprechend der Fettnahrung beeinflussen liesse, wenn man bei einem Thier, das bei reiner Eiweissnahrung so erhebliche Muskelarbeit verrichtete, dass die in der Nahrung enthaltene Spannkraft zu ihrer Befriedigung nicht ausreicht, allmälig das Eiweiss durch ein Angebot von Fett aus dem Stoffwechsel verdrängt; denn wir wissen aus den Arbeiten der Zuntz'schen Schule, dass Muskelarbeit nicht nur bestritten wird von Eiweiss und Kohlehydrat, sondern, dass auch aus Fett das nöthige Kraftmaterial geliefert wird.

Tabelle III.

Hund, 4,5 kg, operirt am 3. 7. 05.

Die tägliche Zuckerausscheidung beträgt bei einer Arbeit von 62620 mkg bei 100 g Sanatogen = 13,41 g N im Mittel ca. 17 g, die tägliche N-Ausscheidung im Harn im Mittel 12,64 g. Am 14. 9. findet bei Hunger ein Respirationsversuch statt. Zucker = 7,8 g. Die Arbeit, welche der Hund vom 15. 9. ab in der Tretbahn leistet, ist die gleiche wie in den vorhergehenden Tagen und betrug 62620 mkg. Den Verlauf der Ausscheidungen vom 15. 9. ab gibt folgende Tabelle:

Datum	Harnmenge	Harn-N	Zucker in g	Nahrung
15. 9.	460	3,2	1,8	100 g Sanatogen + 40 g Speck + 2 g Pankreon
16. 9.	700	7,3	18,5	je 50 g Sanatogen + 40 g Speck + 2 g Pankreon
17. 9.	450	6,8	16,1	(je 50 g Sanatogen + 40 g Speck + 2 g Pankreon)
18. 9.	500	5,1	9,8	50 g Sanatogen + 40 g Speck + 2 g Pankreon
19. 9.	180	2,02	3,6	80 g Speck + 2 g Pankreon
20. 9.	200	1,45	6,46	80 g Speck + 2 g Pankreon
21. 9.	175	1,6	0	80 g Speck + 25 g Sanatogen + 2 g Pankreon
22. 9.	100	2,0	Spuren	40 g Speck + 25 g Sanatogen + 2 g Pankreon
23. 9.	100	2,6	0	50 g Sanatogen + 2 g Pankreon.
				Der Koth enthält während der Fettperiode 0,2 g N pro die und 2,9 g Fett pro die.

Zur Erläuterung der Tabelle ist zu bemerken, dass am ersten Tage die Resorption und Zersetzung des Eiweisses sehr langsam von Statten ging; denn trotzdem der Hund die 100 g Sanatogen völlig im Laufe der 24 Stunden verzehrte, erfolgt die Ausscheidung sowohl des N wie des Zucker sehr spät im Harn; dadurch verschieben sich die Zahlen und man muss, um richtige Durchschnittswerthe zu bekommen, das Mittel der ersten drei Tage nehmen. Dann beträgt die durchschnittliche N-Ausscheidung 5,77 g und die tägliche Zuckerausscheidung 12,1 g. Die N-Ausscheidung im Kothe betrug bei Sanatogennahrung 0,17 g pro die. Daraus folgt, da vom 15.—17. September 26,82 g N in der Nahrung eingeführt wurden, dass erhebliche N-Mengen retinirt werden.

Je mehr im weiteren Verlaufe des Versuches Fett in die Zersetzung tritt und Eiweiss aus dem Stoffwechsel verdrängt wird, um so mehr sinkt die Zuckerausscheidung.

Der Wärmewerth der Arbeit wird durch den calorischen Werth der zugeführten Nahrung in der Vorperiode nicht gedeckt; trotzdem wurde Zucker ausgeschieden. Es kann deshalb der ausgeschiedene Zucker nicht ersparter Zucker im Sinne der Pflüger'schen Voraussetzung sein. Vielmehr beruht das Erscheinen des Zuckers in diesem Falle darauf, dass die Zellen, obwohl dringender Bedarf an Kraftmaterial vorhanden war, den ihnen zur Verfügung stehenden, im Blute kreisenden Zucker nicht verwerthen konnten. In der Fettperiode wurde an diesen Verhältnissen nichts geändert. Der Wärmewerth der Nahrung in der Zeit vom 16. 9. bis 23. 9. berechnet sich folgendermaassen: Es wurden eingeführt 250 g Sanatogen[1]) mit 33,52 g N und ca. 27 g Fett; ferner 360 g Speck, dessen Fettgehalt mit 95,6 pCt. berechnet wird = 344,16 g Fett. Im Ganzen betrug also die Fettzufuhr 371,16 g. Im Harn sind 28,87 g N, im Koth 1,6 g ausgeschieden worden; der Hund hat im Ganzen 3,05 g N im Körper zurückgehalten. (Der N-Gehalt des Pankreon ist so gering, dass er nicht in Betracht kommt.) Von den zugeführten 313,8 g Fett sind nur 23,2 g im Koth ausgeschieden. Der Wärmewerth des mit der Nahrung eingeführten und resorbirten Fettes beträgt demnach 3452 Cal. Die aus dem N-Umsatz stammende Wärmemenge beträgt 28,87 × 25,98 = 750 Cal.; im Ganzen hat das Thier aus Nahrungsfett und Eiweiss umgesetzt 4202 Cal. Der calorische Wert der Arbeit beträgt 1176 Cal. Dazu kommt der normale Energieumsatz des Hundes bei Fettfütterung, den ich im Respirationsversuch ermittelt habe; er beträgt im Mittel von drei Versuchen in 24 Std. 230 Cal. Der Gesammtenergieverbrauch beläuft sich somit auf ca. 3016 bezw. 5368 Cal.[2]). Es werden also ca. 1166 Cal. durch das in der Nahrung enthaltene Kraftmaterial nicht gedeckt; pro Tag sind dies ca. 146 Cal. Als der Hund nur mit Eiweiss ernährt wurde und keine Arbeit verrichtete, schied er im Mittel täglich 23 g Zucker aus. Bei der gleichen Nahrung und arbeitend betrug die Zuckerausscheidung im Mittel 17,0 g, die N-Ausscheidung 12,64 g; in der Fettperiode beträgt die Zuckerausscheidung in den ersten 5 Tagen im Mittel 10,8 g, die N-Ausscheidung im Mittel 4,52 g. In den letzten drei Tagen verschwindet theilweise der Zucker völlig und auch der N-Gehalt des Urins sinkt weiter auf 2,06 g. Wenn also in der Fettperiode weniger Zucker ausgeschieden wird, so kann das nur an einer geringeren Production von Zucker liegen. Diese lässt sich aber nicht erklären durch die Annahme, der Zucker sei im vorliegenden Fall aus Fett gebildet worden; denn da die Fettzersetzung steigt, müsste auch damit die Menge des Zuckers im Stoffwechsel steigen und ferner, da die Fähigkeit der Zellen, Zucker zu verwerthen, beeinträchtigt ist, so müsste die Zuckerausscheidung im Harn fortdauern. Da dies nicht

1) Sanatogen ist ein Eiweisspräparat, das die Zusammensetzung der Nutrose hat, aber noch 4,5 pCt. Glycerinphosphorsäure enthält. (Briefliche Mittheilung der Sanatogenwerke Bauer u. Co., Berlin.)

2) 425 mkg = 3 (Körper-) Cal.



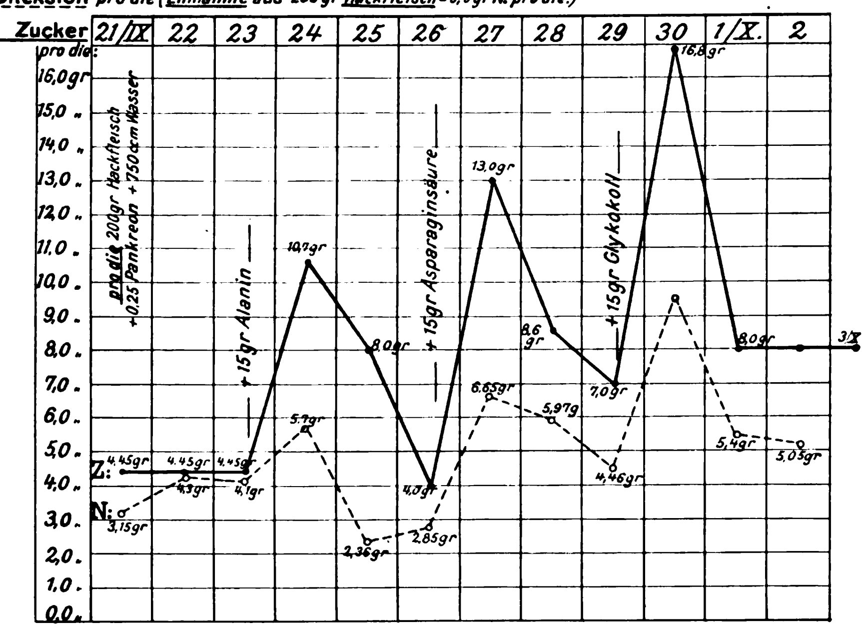
der Fall ist, so kann die Verminderung der Zuckerproduction und Zuckerausscheidung nur darauf bezogen werden, dass aus Eiweiss weniger Zucker gebildet wurde.

Alle diese Versuche bezeugen somit, dass die Zuckerausscheidung in einem directen Zusammenhang mit dem Eiweissumsatz im Körper steht, derart, dass eben aus Eiweiss selbst Zucker gebildet wird. Zur Erklärung dieses Zusammenhanges hat man seit längerer Zeit chemische Verwandtschaften zwischen gewissen Zersetzungsproducten der Eiweisskörper und der Dextrose zu Hilfe genommen und hat dabei in erster Linie an die in neuerer Zeit näher bekannt gewordenen Aminosäuren gedacht.

Nachdem zuerst Friedrich Müller auf die Bedeutung des Leucins bei der Zuckerbildung hingewiesen hatte, wurde von verschiedenen Seiten der Einfluss verfütterten Leucins auf die Zuckerbildung im Thierkörper experimentell geprüft, ohne dass jedoch hier absolut sichere Resultate erzielt wurden [R. Cohn, Simon, Kraus, Halsey, Mohr[1]]. Ergebnissreicher waren Versuche mit anderen Aminosäuren. Nachdem F. Fischer auf die Möglichkeit einer Beziehung zwischen Zuckerbildung und Aminosäuren mit drei Kohlenstoffatomen hingewiesen hatte, haben zuerst Langstein und Neuberg Alanin bei Kaninchen verfüttert und eine allerdings in keinem Verhältniss zu der grossen Menge verfütterten Alanins (30 g) stehende Glykogenmenge in der Leber (1—2 g) gefunden. Mit Recht macht deshalb Pflüger darauf aufmerksam, dass dieser Versuch durch das Fehlen von Controlthieren und durch die geringe Menge des gefundenen Glykogens für die Frage unsicher wird. Deutlicher sind die Ausschläge, die F. Kraus nach Alaninfütterung an phloridzinvergifteten Katzen gefunden hat. Hier sind die gefundenen Zuckermengen nicht aus etwa noch vorhandenen Glykogenvorräthen erklärbar, sondern rühren wohl von einer durch die Alaninfütterung herbeigeführten Zuckerneubildung im Organismus her. In neuerer Zeit haben dann Embden und Salomon[2]) am pankreaslosen Hund die Vermehrung der Zuckerausscheidung nach Alaninfütterung bestätigt und auch nach Verfütterung von Asparagin und Glykokoll eine Zuckervermehrung im Harn gefunden. Die letzteren Beobachtungen kann ich, wie aus folgender Curve hervorgeht, bestätigen[3]).

So ausserordentlich frappant die Steigerung der Zuckerausscheidung nach Verfütterung dieser Substanzen auch ist, so theilen diese Versuche doch mit allen anderen Fütterungsversuchen die Unsicherheit, dass die hieraus gezogenen Schlüsse immer nur indirecte sind und damit, wie Pflüger mit Recht gegen diese Versuche geltend macht, nicht ohne Weiteres die Entstehung des Zuckers aus den verfütterten Substanzen beweisen. Es galt deshalb, eine Versuchsanordnung zu finden, die einen solchen Nachweis gewährleisten konnte. Zu diesem Zwecke erschien es mir aussichtsreich, die Eigenschaft des Glykokolls, mit Benzoesäure zu

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 52. S. 337.
2) Hofm. Beiträge. Bd. V. S. 507 und Bd. VI, S. 63.
3) Der Versuch ist von Herrn Dr. F. Heinsheimer ausgeführt worden.



8 kg schwerer Hund; Pankreasexstirpation am 15. 9. 05.

Hippursäure sich zu verbinden, für unsere Frage nutzbar zu machen. Man konnte sich von dieser Versuchsanordnung um so eher noch einen Gewinn versprechen, als neuerdings sehr wahrscheinlich gemacht wurde, dass Glykokoll weitaus die Hauptmasse der Zersetzungsproducte des Eiweisses im Körper darstellt. Wichowski[1]) fand nämlich, dass zu mindestens 50—60 pCt. des ausgeschiedenen Harnstoffs beim Kaninchen eine Glykokollvorstufe durchlaufen haben muss; möglicher Weise sind die entsprechenden Procentzahlen in Wirklichkeit noch höhere, weil, wie Wichowski betont, die Benzoesäuremethode nur Minimalwerthe für die Grösse der Hippursäuresynthese darstellt, sodass man annehmen kann, dass weitaus mehr Glykokoll, als in der Hippursäure ausgeschieden wird, im Organismus intermediär vorhanden war. Dazu kommt ferner noch, dass möglicher Weise auch andere Aminosäuren, sofern sie sich nicht selbst, wie z. B. Leucin, mit Benzoesäure paaren [Magnus-Levy[2])], in Glykokoll übergehen (Wichowski). Man kann somit voraussichtlich mit sehr grossen Glykokollmengen im Organismus rechnen.

Bei der Anstellung meiner Versuche ging ich nun weiter von der Ueberlegung aus, dass die Hippursäuresynthese wahrscheinlich nur erfolgt durch die Verbindung der Benzoesäure mit intermediär gebildetem Glykokoll. Es war deshalb wünschenswerth, zu den Versuchen hungernde pankreaslose Thiere zu verwenden.

Der in folgender Tabelle dargestellte Versuch wurde an einem 15,2 kg schweren weiblichen Hunde angestellt, der nach vorausgegangenem

1) Hofmeister's Beiträge. Bd. VIII. S. 204—272.

2) Münchener med. Wochenschr. 1905. S. 2168.



Tabelle IV.

Hund, operirt am 17. 10. 05. Gew. 15,2 kg.

Datum	Urinmenge	N	Zucker g	Zucker (polarimetr.) pCt.	LD	Bemerkungen.
1905						
17. 10.	650	—	29,90	4,6	—	Hunger.
18. 10.	700	21,08	56,8	8,4	—	„
19. 10.	700	15,20	48,3	6,9	—	„
20. 10.	550	11,06	31,35	5,7	0,1	„
21. 10.	700	—	35,7	5,1	0,15	„
22. 10.	550	3,39	30,8	5,6	0,1	„
23. 10.	300	6,68	14,1	4,7	0,15	6 g Benzoes. Natr. subcutan.
24. 10.	700	17,92	37,1	5,3	0,1	Hunger.
25. 10.	700	12,11	32,2	4,6	0,15	„ + 10 g Glykokoll.
26. 10.	600	9,87	25,8	4,3	0,2	—
27. 10.	500	11,10	11,0	2,2	0,15	7 g Benzoes. Natr.
28. 10.	500	—	14,5	2,9	0,15	6 g „ „
29. 10.	500	—	8,5	1,7	0,1	Hunger.
30. 10.	500	4,00	16,0	3,2	0,2	„
31. 10.	500	11,34	15,0	3,0	0,2	10 g Glykokoll + 6,0 Nat. benzoic.
1. 11.	800	15,91	11,2	1,4	0,25	Hunger.
2. 11.	800	5,56	12,8	1,6	0,15	„
3. 11.	1000	8,15	2,0	0,2	—	6 g Natr. benzoic.
4. 11.	700	4,62	4,9	0,7	0,2	Hunger.
5. 12.	1000	5,23	7,0	0,7	—	„
† 7. 11.	—	—	—	—	—	Moribund.

zweitägigen Hunger am 17. October 1905 der Pankreasexstirpation unterworfen wurde. Es war ein grosses, mageres Thier. Vom 17. October bis incl. 22. October hungerte das Thier und bekam nur beliebige Mengen Wasser zu trinken. Am 23. October wurde eine Lösung von 6 g benzoësaurem Natron dem Thier unter die Haut gespritzt. Darauf sinkt am gleichen Tage die Zuckerausscheidung ganz erheblich, während die Stickstoffausscheidung um fast das Doppelte in die Höhe geht. Am folgenden Tage steigt die Stickstoffausscheidung noch mehr an und erreicht den Werth von 17,92 g. Ebenso steigt die Zuckerausscheidung, welche annähernd auf die frühere Höhe kommt. Man könnte bei diesem Versuch einwenden, dass, weil die den Eiweisszerfall steigernde Wirkung der Benzoesäure erst am folgenden Tage zur Geltung kommt, es sich um eine Verzögerung der Stickstoffausscheidung handele und dass mithin auch der am Tage der Benzoesäurezufuhr geringe Zuckerwerth auf einer zeitlichen Verschiebung der Zuckerausscheidung beruhe. Man müsste deshalb, um diesen Einwand auszuschalten, das Mittel beider Tage nehmen; alsdann beträgt die mittlere Zuckerausscheidung 25,6 g. Sie ist dann immer noch niedriger als das Mittel der Vorperiode, doch könnte man hier zur Erklärung geltend machen, dass der hungernde Hund eine Tendenz zum Sinken seiner Zuckerausscheidung zeigt, was anscheinend auch aus dem Verhalten der beiden folgenden

Tage hervorgeht. Am 25. October nämlich erhielt der Hund 10 g Glykokoll per os. Die Zuckerausscheidung erreicht jedoch nicht die Höhe des vorhergehenden Tages. Dagegen ist sie um fast 7 g grösser als die des folgenden Tages, welche ungefähr dem Mittelwerth vom 23. und 24. October entspricht. Wenn man annimmt, dass die mittlere Zuckerausscheidung des Thieres allmälig im Sinken begriffen ist, so könnte man daraus schliessen, dass Glykokoll seine zuckertreibende Eigenschaft zwar entfaltet hat, dass dagegen der Schluss, die eingeführte Benzoesäure hätte durch Glykokollentziehung eine Verminderung der Zuckerbildung bewirkt, nicht statthaft ist.

Eindeutiger werden jedoch die Verhältnisse im weiteren Verlauf des Versuchs. Am 27. und 28. October sinkt nach Einführung von 7 g bezw. 6 g benzoesaurem Natrium die Zuckerausscheidung ganz erheblich, um am 30. October, nachdem die Benzoesäurewirkung vorüber ist, wieder anzusteigen, allerdings nicht auf den alten Werth. Doch ist dies, da es sich um einen bereits 14 Tage dauernden Hungerzustand handelt, nicht weiter auffallend. Es kann nach dem Ausfall der Versuche vom 27. und 28. October kaum zweifelhaft sein, dass die Zuführung von benzoesaurem Natrium zur Verminderung der Zuckerausscheidung im Harn geführt hat. Genau denselben Effect hat ein nochmaliger Versuch mit 6 g benzoesaurem Natrium am 3. November. Die Zuckerausscheidung war vorher annähernd gleich, sie sank an diesem Tage von 12,8 auf 2 g, um am folgenden und nächstfolgenden Tage wieder langsam anzusteigen. Bemerkenswerth ist in diesem Versuch noch das Verhalten des Thieres am 31. October. An diesem Tage erhielt das Thier 10 g Glykokoll per os und 6 g Natrium benzoicum subcutan. Die Zuckerausscheidung verändert sich gar nicht, doch steigt an diesem und am folgenden Tage ganz erheblich die Stickstoffausfuhr. Der Ausfall dieses Versuches ist ein Hinweis darauf, dass die Entgiftung der Benzoesäure nur erfolgt durch intermediär entstandenes Glykokoll und dass deshalb gleichzeitige Verfütterung von Glykokoll und Benzoesäure auch nicht die Wirkung der Benzoesäure auf den Eiweissstoffwechsel verhindern kann.

Bei der Deutung dieses Versuches wäre nun zunächst der Ausscheidungsmodus der eingeführten Benzoesäure zu berücksichtigen. Sie wird zum Theil als freie Benzoesäure, zum Theil als Hippursäure ausgeschieden; ausserdem sind aber Verbindungen der Benzoesäure mit Glukuronsäure bekannt. Dies gibt die Möglichkeit zu erwägen, ob nicht durch das Auftreten gepaarter Glukuronsäure-Benzoesäure-Verbindungen der polarimetrisch gefundene Zuckerwerth beeinträchtigt wurde, indem linksdrehende Glukuronsäure- und Benzoesäure-Verbindungen im Harn auftraten. Die in der 5. Columne angegebenen Zahlen für die Linksdrehung des vergohrenen Harns sprechen gegen diese Annahme. Auch ist es mir nicht gelungen, durch Aufspalten des Harns mit Schwefelsäure Glukuronsäure nachzuweisen. Es lässt sich somit aus diesem Versuch mit Sicherheit die Thatsache schliessen, dass Verfütterung von Benzoesäure die Zuckerausscheidung im Harn vermindert. Da nachgewiesenermaassen Glykokoll die Zuckerausscheidung

steigert, bei Anwesenheit von Benzoesäure intermediär entstandenes Glykokoll aber zu Hippursäuresynthese verwendet wird, und dadurch seiner weiteren Verwendung im Stoffwechsel entzogen wird, so lässt sich die nach Benzoesäureinjection nachgewiesene Zuckerverminderung am ungezwungensten aus dem Wegfall der Zuckerbildung aus Glykokoll erklären. Damit wäre auf einem directeren Wege die Zuckerbildung aus Glykokoll bezw. nach der vorhin erwähnten Anschauung von Wichowski und Magnus-Levy aus Glykokoll und anderen Aminosäuren wahrscheinlich gemacht.

XXXI.

Aus der II. med. Klinik zu Berlin.

Ueber die Beziehungen der Fette und Fettsäuren zur Zuckerbildung.

Von

Dr. **L. Mohr,**
klin. Assistenten.

Da es als sicher (höchstwahrscheinlich) gelten kann, dass beim Abbau des Eiweisses im tierischen Organismus Zucker entsteht, bleibt die Frage zu erörtern, ob ein solcher Vorgang auch beim Abbau der Fette stattfindet.

Auf Grund klinischer Beobachtungen und in Analogie mit pflanzenphysiologischen Thatsachen, die zweifellos den Uebergang von Fett in Stärke beweisen, haben eine Anzahl Kliniker und Physiologen schon seit langem auch im thierischen Stoffwechsel die Umwandlung von Fett in Zucker behauptet. Die auch noch heute giltige Beweisführung in dieser Frage ist jedoch auf indirectem Wege gewonnen und deshalb nicht unbestritten. Versuche, welche auf directem Wege die Zuckerbildung aus Fett darthun sollten, sind untereinander so widerspruchsvoll, dass sie für den vorliegenden Zweck ganz unsicher werden. Hierher gehören die Versuche an der überlebenden Leber, die zuerst von Seegen unternommen wurden. Seegen[1]), und später J. Weiss[2]) vermischten Leberbrei mit Glycerin, Neutralfett und Fettsäuren und leiteten durch das Gemisch mehrere Stunden atmosphärische Luft; sie fanden in dem Organbrei eine Zunahme von Zucker. Die neuesten Nachprüfungen dieses Verfahrens [A. Hesse[3]) Abderhalden und Rona[4])] ergeben jedoch keine bestätigende Resultate. Es lässt sich nicht ausschliessen, dass der von Seegen und Weiss gefundene Zuckerüberschuss von dem aus der postmortalen Zuckerbildung aus Glykogen entstandenen Leberzucker herrührt.

Eben so wenig ist bisher jemals nach Fütterung von Neutralfett eine Glykogenvermehrung im Körper constatirt worden. Doch beweist dies nicht ohne Weiteres, dass überhaupt aus Fett kein Zucker gebildet

---

1) Pflüger's Arch. Bd. 39. S. 140. 1886.
2) Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 24. S. 542. 1898.
3) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. Bd. 1. S. 193.
4) Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 41. S. 303. 1904.

wird. Denn wie von Noorden hervorhebt, würde unter den hier in Frage stehenden Verhältnissen die Glykogenbildung aus Fett ein überflüssiger Vorgang sein. Wenn bei Fettfütterung aus Fett Glykogen entstände, müsste bei fortdauernder Fütterung schliesslich ein Zustand eintreten, der eine Rückbildung des Glykogens zu Fett nothwendig machen würde. Da ausserdem, wie ich an anderer Stelle schon betonte, es nicht ausgeschlossen ist, dass diese Processe unter Wärmeentbindung verlaufen, so wäre gleichzeitig für den Organismus damit ein unnützer Wärmeverlust verbunden. Ein solches unökonomisches Verhalten des Körpers ist aber nicht wahrscheinlich. Ausserdem hat Pflüger[1]) darauf hingewiesen, dass aus fundamentalen Prinzipien des thierischen Stoffwechsels unmöglich selbst nach stärkster Fettfütterung Glykogenanhäufung gefunden werden kann. Fett wird immer nur nach den jeweiligen Anforderungen des Bedarfs zersetzt; jeder Ueberschuss über diesen Bedarf wandert als Fett in die Fettdepots. Der bei der Umsetzung des gerade im Stoffwechsel nöthigen Fettes gebildete Zucker wird aber gleichfalls nach seiner Bildung wieder aufgebraucht. Daher kann man nach Fettfütterung gar keine Glykogenanhäufung finden.

Auch in den bisher vorliegenden Untersuchungen über den respiratorischen Gaswechsel sind keine unbedingt bindenden Beweise für eine Entstehung von Zucker aus Fett gegeben. Ich komme darauf bei der Besprechung eigener Respirationsversuche am pankreasdiabetischen Hund zurück.

Bessere Anhaltspunkte für eine Zuckerbildung aus Fett als die bisher erwähnten Versuche scheinen die Beobachtungen zu geben, welche man bei Verfütterung mit Glycerin an diabetischen Thieren und am diabetischen Menschen gemacht hat.

Nachdem E. Fischer den Uebergang von Glycerin in Zucker durch Oxydation nachgewiesen hat, liegen theoretische Bedenken, dass aus Glycerin auch im Thierkörper Zucker entsteht, nicht vor und es geht auch aus ältereren und neueren Versuchen hervor, dass in der That Glycerinfütterung eine Vermehrung des Körperglykogens und der Zuckerausscheidung im Harn diabetischer Thiere und Menschen zur Folge hat. Sehr augenfällig ist dies in den Versuchen von M. Cremer[2]) an einer phloridzindiabetischen Katze und von H. Lüthje[3]) bei einem pankreasdiabetischen Hunde. Doch legt E. Pflüger[4]) beiden Versuchen eine Beweiskraft nicht zu, weil in den Versuchen von M. Cremer die Möglichkeit nicht ausgeschlossen ist, dass der Harnzucker aus dem Glykogenvorrat des Versuchsthieres stammt, und weil in dem Versuche von Lüthje neben dieser Möglichkeit noch die einer Herkunft des Zuckers aus dem verfütterten Eiweiss (Serum) besteht. Immerhin erkennt auch Plüger an, dass vor allem in den Versuchen von H. Lüthje die Wahrscheinlichkeit für eine Zuckerbildung aus Glycerin eine sehr

1) Pflüger's Arch. Bd. 108. S. 158. 1904.
2) Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morph. u. Physiol. in München. 27. Mai. 1902.
3) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 80. S. 101.
4) Pflüger, Das Glykogen etc. Bonn 1905. S. 353 u. 358.

grosse ist, und dass keinesfalls der ganze Zucker aus dem Eiweiss herkommen kann. Denn der Quotient D : N erreicht so hohe Zahlen, dass schon daraus die Herkunft des Zuckers aus Glycerin oder aus Neutralfett höchst wahrscheinlich wird.

Die gleiche Beweisführung, wie in den zuletzt genannten Versuchen von Cremer und Lüthje war nun auch in jenen klinischen Beobachtungen maassgebend, die als Beweise für eine Zuckerbildung aus Fett von den Autoren betrachtet werden. Rumpf[1]), Rosenquist[2]) Mohr[3]), Lüthje[4]) haben solche Fälle mitgetheilt, in denen dauernd so grosse Zuckermengen ausgeschieden wurden, dass der Quotient aus Zucker: N die von Minkowski aufgestellte Zahl 2,8, welche die Menge des aus Eiweiss gebildeten Zuckers angeben soll, weit übertraf. Die Menge des Harnzuckers war in einem von mir beschriebenen Fall dauernd so gross, dass sie selbst unter der weitgehendsten Annahme einer Zuckerbildung aus Eiweiss in dem Maasse, dass aus 1 g N 8 g Zucker entstehen, nicht auf eine ausschliessliche Entstehung aus zersetztem Eiweiss zurückgeführt werden konnten. Ebenso grosse und noch grössere Zuckerausscheidungen haben Hartogh und Schumm[5]) bei phloridzinvergifteten, mit Fett gefütterten Hunden beobachtet. Doch ist von vornherein gegen die Beweiskraft solcher Versuche am phloridzinvergifteten Thier einzuwenden, dass die nach Phloridzininjection eintretende Steigerung der Zuckerausscheidung im Harn nicht ohne Weiteres eine Mehrbildung von Zucker beweist; denn Phloridzin bewirkt in erster Linie eine Ausschwemmung von Zucker [Minkowski[6])]. Ausserdem trifft sie ebenso wie die andern klinischen Beobachtungen jene Bedenken, welche man gegen die Aufstellung einer bestimmten Correlation zwischen ausgeschiedenen Zucker und Harnstickstoff geäussert hat. Minkowski hat bei seinen berühmten Untersuchungen über den Pankreasdiabetes der Hunde bekanntlich gefunden, dass bei Ausschluss von Kohlenhydraten aus der Nahrung die im Harn enthaltene Zuckermenge fortdauernd in einem ganz bestimmten Verhältniss zum Harnstickstoff stand; d. h. von der Eiweisszersetzung abhängig war. Im Durchschnitt kam auf 1 g N im Harn 2,8 g Zucker. Doch hat auch Minkowski bereits Abweichungen von dieser (Normal-)Zahl beobachtet, die er zum Theil mit der vorausgegangenen Ernährung, zum Theil mit der allmäligen Ausscheidung der Glykogenvorräthe in Beziehung bringt[7]). Er macht auch bereits darauf aufmerksam, dass geringe Schwankungen, die in dem Verhältniss der Zucker- und N-Ausscheidung beobachtet werden, auf Verschiedenheiten in der zeitlichen Ausscheidung der aus dem Eiweiss abgespaltenen kohlenstoff- und N-haltigen Substanzen beruhen[8]). „Im Allgemeinen aber zeigt es

1) Berl. klin. Wochenschr. 1899. No. 9.
2) Berl. klin. Wochenschr. 1899. No. 28.
3) Berliner klin. Wochenschr. 1901. No. 36.
4) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 43. S. 225.
5) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 45. S. 11.
6) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 31. S. 139. 1893.
7) l. c. S. 99 u. 101.
8) l. c. S. 101.

sich, wie Minkowski sagt, dass jenes Verhältniss in uncomplicirten Fällen weder durch die Grösse der Versuchsthiere, noch durch die Menge der in der Nahrung zugeführten Eiweisssubstanzen beinflusst wird, d. h. also dass dasselbe von der absoluten Grösse der aus den Eiweisssubstanzen im Organismus gebildeten Zuckermengen unabhängig ist.

Eine derartige Constanz in den Beziehungen der Zuckerausscheidung zu dem Eiweissumsatze würde am leichtesten verständlich sein, wenn man annimmt, dass in den hier ermittelten Zahlen das Verhältniss Ausdruck findet, in welchem im Organismus die Zuckerbildung aus Eiweiss von Statten geht, d. h. also, dass die gesammte Menge des im Körper aus Eiweiss gebildeten Zuckers nach der Pankreasexstirpation im Harn ausgeschieden wird" (l. c. S. 101 und 102).

Man hat die von Minkowski aufgestellte Zahl (2,8) in der Folge mehrfach modificirt, weil man die Quote des aus Eiweiss möglichen Zuckers höher einschätzte und Zahlen, die zwischen 3,2 und 4,5 schwanken, als die richtigen erklärt. Neuerdings geben Mandl und Lusk[1]) an, dass aus Eiweiss unter gewissen Umständen Zucker bald im Verhältniss von 2,8, bald in dem von 3,6 entstände. Sie nennen ersteren den α-, letzteren den β-Eiweiss-Zucker. Ihr Erscheinen deute auf ganz bestimmte Stoffwechselverhältnisse hin. Andere Autoren (v. Mering, Zuntz) schätzen die Grösse der aus Eiweiss gebildeten Zuckermenge noch höher (1 g N auf 6 bezw. 8 g Zucker).

Es muss betont werden, dass allseitig ausser Acht gelassen wurde, dass die Menge des verbrannten Zuckers eine unbekannte Grösse ist, mit der selbst im schweren Pankreasdiabetes der Hunde gerechnet werden muss, und die im einzelnen Fall verschieden sein kann. Ohne die Kenntniss dieser Grösse lässt sich unmöglich aus der Zuckerausscheidung auf die Höhe der Zuckerbildung schliessen. Auch ist es schon bei Berücksichtigung dieser Thatsache verständlich, dass das Verhältniss D : N nicht constant sein kann unter anscheinend gleichen, geschweige denn unter wechselnden äusseren Bedingungen. Dadurch allein wird der Werth des D : N-Quotienten wesentlich beeinträchtigt. Er wird dies noch mehr bei der Berücksichtigung der folgenden Ueberlegungen. Es ist nämlich die Frage aufgeworfen worden, ob immer das Eiweissmolekül bis in seine Endprodukte gespalten und ausgeschieden werde. Wie Umber[2]), Blumenthal[3]) u. A. betonen, spricht manches für einen partiellen Eiweissabbau, wobei ein Theil der Abbauproducte wieder zu Synthesen verschiedener Art verwendet, ein anderer ausgeschieden wird. Gerade beim Diabetes könnte dieser partielle Eiweissabbau, wobei eine Abstossung der zur Zuckerbildung dienenden Complexe des Eiweissmoleküls stattfinden würde, und der an Zuckerbildnern verarmte Rest wieder zum Eiweissaufbau verwendet würde, eine besondere Rolle spielen. Unter Umständen könnte aber die völlige Restitution des Eiweissmoleküls

1) Deutsches Arch. Bd. 81. S. 490.
2) Therapie d. Gegenw. 1901. S. 440.
3) Zeitschr. f. diät. u. phys. Ther. Bd. IV. S. 585.

nicht mehr zu Stande kommen; daraus resultirt dann die zuerst von F. Kraus[1]) theoretisch geforderte und experimentell nachgewiesene Abartung des Körpereiweisses bezw. bestimmter Eiweisskörper. F. Kraus fand, allerdings mit nicht genauer quantitativer Methodik, dass phloridzinvergiftete Mäuse leucinärmer werden. In analoger Weise hat Kossel-Wakeman[2]) vor Kurzem nachgewiesen, dass die Leber bei der Phosphorvergiftung weniger Diaminosäuren enthält als die normale Leber. Ebenso verhält sich, wie ich auf Grund eigener, mit meinem Kollegen S. Isaac ausgeführten bisher nicht publicirten Analysen berichten kann, die Leber pankreasdiabetischer Thiere.

Auch die Forschungen auf dem Gebiete des qualitativen Eiweissstoffwechsels haben gezeigt, dass die erwähnten Bedenken eine gewisse Berechtigung haben Beim Diabetes des Menschen hat Abderhalden[3]) und ich[4]) selbst Tyrosin nachgewiesen; dasselbe haben vorher Blumenthal und Bergell[5]) beim pankreasdiabetischen Hund gefunden. Ferner ist es mir gelungen, im Harn diabetischer Menschen Glykokoll in grösseren Mengen nachzuweisen (cf. die Arbeit am Schluss des Heftes).

Aus alle dem geht hervor, dass nicht ohne Weiteres N-Ausfuhr und Zuckerausscheidung in Parallele gesetzt werden dürfen. Trotzdem glaube ich, dass unter der Annahme einer Entstehung von Zucker aus Eiweiss der D : N Quotient eine gewisse Bedeutung wird haben können, wenn man sich der Fehlerquellen bewusst ist, die er unter Umständen in sich birgt und sie im entsprechenden Falle berücksichtigt. Man wird sich bis zu einem gewissen Grade vor falschen Schlüssen schützen, wenn man N- und Zuckerausscheidung langer Perioden in Vergleich setzt, in denen N-Einfuhr und -Ausfuhr annähernd im Gleichgewicht sind. Denn eine Abartung des Körpereiweisses durch Verschiebung seines N-Componenten muss sich bei längeren Beobachtungsreihen doch in der N-Bilanz bemerkbar machen. Selbstverständlich kommen Vergleiche der täglichen Zucker- und N-Ausscheidung ebenso wenig für die vorliegende Frage in Betracht als kürzere oder längere Perioden, in denen der N-Gehalt des Körpers sich wesentlich geändert hat. Ich bin deshalb der Ansicht, dass unter völliger Anerkennung der oben genannten Bedenken und Thatsachen der Quotient D : N unter Vorbehalt für die Frage verwerthbar ist, ob im einzelnen Falle ausser aus Eiweiss noch aus Fett Zucker entstanden ist. Das trifft dann in der That in einigen der oben erwähnten klinischen und experimentellen Beobachtungen zu.

Auffallend muss aber trotz Allem bleiben, dass bisher diese Beobachtungen selten geblieben sind und dass trotz der erwiesenen Zuckerbildung aus Glycerin Fettfütterung nie die Glykosurie der Diabetiker steigert. Ich habe im Vorhergehenden schon die Deutung erwähnt,

1) Deutsche med. Wochenschr. 1903. S. 237.
2) Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 44. S. 335.
3) Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 44. S. 17.
4) Deutsche med. Wochenschr. 1905. S. 458.
5) Pflüger's Archiv. Bd. 103. S. 627.

welche v. Noorden und E. Pflüger dieser Thatsache geben. Man kann nichts gegen sie einwenden. Möglicher Weise liegt aber die wahre Ursache doch auf anderem Gebiete.

Es ist bekannt, dass nach Verfütterung von Fett im Darm eine theilweise Spaltung des Neutralfettes in Glycerin und Fettsäuren erfolgt. Im Chylus findet man aber wieder fast nur Neutralfett; es hat also wahrscheinlich bereits in der Darmwand die Restitution des Fettmoleküls stattgefunden. Füttert man ein Thier mit Fettsäuren, so findet man nie freie Fettsäuren jenseits des Darms, sondern immer Neutralfett. Hier hat eine Synthese der Fettsäuren mit Glycerin stattgefunden. Ueber die Herkunft des Glycerins wissen wir nichts; vielleicht stammt es aus dem Traubenzucker; jedenfalls wäre es auf diese Weise verständlich, dass im Körper immer Glycerin zur Verfügung ist. Es wäre deshalb möglich, dass, wenn nur aus Glycerin, als alleinigem Bestandtheil des Fettes, Zucker gebildet wird, bei der Resynthese des Fettes aus Fettsäuren eine entsprechende Menge Zucker zur Glycerinbildung verwendet wird [Kühne, Cremer[1])]. Alsdann wäre der Effekt des mit dem Fett verfütterten Glycerins auf die Zuckerbildung gleich Null; die Zuckerausscheidung im Diabetes bleibt unverändert. Anders, wenn man nur Fettsäuren verabreicht; da jetzt zur Fettsynthese Glycerin aus Zucker vom Körper geliefert wird, müsste die Zuckerausscheidung sinken. Diese Ueberlegung ist einer experimentellen Prüfung zugänglich. An 4 pankreaslosen Hunden habe ich diesbezügliche Versuche, zum Theil in Verbindung mit anderen Beobachtungen, angestellt und theile sie im Folgenden mit:

1. 11,2 kg schwere Hündin; operirt am 31. I. 1905. Das Pankreas wird mit Erhaltung der Art. und Vena pancreat. möglichst vollkommen herausgenommen. Glatter Heilungsverlauf. Das Thier hungert bis 4. II. Zuckerausscheidung am 1. II. 35,3 g, am 2. II. 57,0 g, am 3. II. 51,1 g. Vom 4. II. ab erhält der Hund täglich 300 g Fleisch und ca. 2 g Pankreatin; am 8. II. und 9. II. je 20 g buttersaures Natr., am 12. II. und 13. II. 20 g ölsaures Natrium. Alsdann wieder 300 g Fleisch. Der Zucker wurde durch Polarisation, N nach Kjeldahl bestimmt.

Aus der Tabelle geht hervor, dass unter Buttersäurefütterung die Zuckerausscheidung absinkt; die Differenz ist 8,6 g. Trotzdem die Faeces nicht chemisch analysirt sind, kann man sagen, dass diese Verminderung der Zuckerausscheidung nicht durch Verminderung der Fleischresorption im Darm bedingt ist. Denn abgesehen davon, dass das durchaus normale Aussehen des Kothes nicht dafür sprach, bezeugt dies auch die kaum nennenswerthe Differenz in der N.-Ausfuhr in der Buttersäureperiode.

Viel geringer ist der Ausschlag in der Oelsäureperiode; der Werth fällt hier in die Grenzen der gewöhnlichen Schwankungen, und besagt deshalb nichts. (Tabelle I.)

2. Sehr fette Hündin, 13,9 kg, operirt am 2. III. 1905. Das Pankreas wird möglichst vollständig, unter Erhaltung der Art. und Ven. pancreat. entfernt. Glatter Heilungsverlauf. Hungert bis 6. III. Zuckerausscheidung am 3. III. 15,6, am 4. III. 37,8, am 5. III. 34,8.

1) Ergebnisse d. Physiol. Bd. I. 1. S. 891.

Tabelle I.

Datum	Nahrung	Harnmenge	N	Zucker pCt.	Zucker g		Bemerkungen
4. 2.	300 g Fl. + Pankreatin	950 (aufgef.)	10,46	3	28,5	Mittel pro die 26,9	
5. 2.	do.	850	11,55	2,7	22,9		
6. 2.	do.	1100	9,51	2,5	27,7		
7. 2.	do.	1170	11,38	2,6	30,4		
8. 2.	do. + 20 g butters. Natr.	1160	10,63	1,8	20,9	Mittel pro die 18,3	Stuhl fest, schwarz
9. 2.	do.	1600	9,78	0,98	15,7		
10. 2.	300 g Fl. + Pankreatin	>1260	11,18	2,4	30,2	Mittel pro die 28,10	Stuhl fest, dunkel
11. 2.	do.	>1300	10,21	2,0	26,0		
12. 2.	do. + 20 g oleins. Natr.	1000	11,13	2,0	20,0	Mittel 25,00	Stuhl fest, dunkel
13. 2.	do.	1500	—	2,0	30,0		
14. 2.	300 g Fl. + Pankreatin	900	10,93	2,9	26,9	Mittel 27,7	
15. 2.	do.	1100	12,32	2,6	28,6		

Vom 6. III. ab bekommt der Hund täglich 400 g Fleisch und ca. 2 g Pankreatin, am 10. III. und 11. III. ausserdem noch 20 g palmitins. Natr. Der Stuhl hat völlig normale Farbe; makroskopisch betrachtet keine abnormen Bestandtheile. Die Ausscheidungsverhältnisse des Zuckers bedürfen keiner weiteren Erklärung; die Glykosurie bleibt annähernd gleich. (Tabelle II.)

Tabelle II.

Weiblicher Hund „Tante", operirt am 2. 3. 05. Gewicht 13,9 kg.

Datum	Nahrung	Harnmenge	N	Zucker pCt.	Zucker g
6. 3.	400 g Fleisch + Pankreatin	900 (aufgefangen)	13,23	5,4	48,6
7. 3.	do.	1100 (aufgefangen)	14,62	4,8	52,8
8. 3.	do.	1000 (aufgefangen)	14,19	4,2	42,0
9. 3.	do.	1200	13,96	4,6	55,2
10. 3.	do. + 20 g Palmitins. Natr.	1300	13,75	4,1	53,3
11. 3.	do. + 20 g Palmitins. Natrium	1050	12,92	3,9	40,95
12. 3.	400 g Fleisch Pankreatin	1100	14,24	4,2	46,2

Vom 13. 3. ab Nahrungsverweigerung. Urin enthält Spuren Zucker bis am 19. 3. †. Pankreas völlig entfernt.

3. 6,5 kg schwere Foxterrier-Hündin, operirt am 4. V. 1905. Möglichst totale Entfernung des Pankreas mit Erhaltung der Art. und Vena pancreat. Glatter Heilungsverlauf. Einige Tage vor dem Tode tritt eine starke eitrige Conjunctivitis auf, die sehr rasch zur völligen Trübung der Cornea führt. Die Section ergab, dass vom Pankreas makroskopisch nichts mehr vorhanden war. (Mikroskopisch nicht untersucht.)

Das Nähere über die Ernährung geht aus der Tabelle III hervor, die ich in extenso aufführe.

Zu bemerken ist, dass bei Oelsäurefütterung am 11. und 13. V. die Zuckerausscheidung sehr deutlich beeinflusst wird. Da am 13. V. auch die N-Ausscheidung sinkt, ist die Beurtheilung der starken Verminderung der Zuckerausscheidung erschwert; wenn man das Mittel vom 13. und 14. V. nimmt, voraussetzend, dass eine zeitliche Verschiebung der Ausscheidungen die Ursache sein könnte, bleibt nur noch eine Verminderung des Zuckers um 6 g.

Am 15. V. wurde neben 7 g öls. Natr. 7 g reiner Traubenzucker verabreicht; die Zuckerausscheidung steigt weiter an. Ein weiterer Versuch mit ölsaurem Natrium am 20. V. desgleichen ein Versuch mit stearinsaurem Natrium hatte keinen nennenswerthen Einfluss auf die Zuckerausscheidung.

Die Fettausnutzung war ebenso wie die N-Ausnutzung unter Pankreatin eine gute.

Bemerkenswerth erscheint noch der negative Ausfall der Leucinfütterung am 25. V. und das Versiegen der Zuckerausscheidung gegen Ende des Lebens, trotz gleichen Nahrungsumsatzes. (Tabelle III.)

Tabelle III

Datum	Nahrung	Harnmenge	N im Harn	Zucker im Harn	Koth
8. Mai	200 g Pferdefleisch	500	11,25	19,5	
9. „	3 g Pankreatin u. 500 ccm Wasser	400	5,60	20,8	
10. „	Dasselbe	560	9,12	19,1	
11. „	Dasselbe + 10 g öls. Natr.	260	6,93	12,3	
12. „	200 g Fl. + 3 g Pankr. + 500 ccm Wasser	400	8,22	16,0	
13. „	Dasselbe + 15 g öls. Natr.	250	4,58	4,0	32 g trocken, 2,88 g N, 6,016 g Fett
14. „	200 g Fl. + 3 g Pankr. + 500 ccm Wasser	420	6,96	16,0	
15. „	Dasselbe + 7 g öls. Natr. + 7 g Traubenzucker	520	7,811	23,9	
16. „	200 g Fl. + 3 g Pankr. + 500 ccm Wasser	500	7,17	20,0	
17. „	Dasselbe	620	6,87	21,0	11 g trocken, 1,12 g N, 0,78 g Fett
18. „	Dasselbe	640	7,85	21,1	
19. „	Dasselbe	520	7,55	20,8	11 g trocken, N = 0,95 g, Fett = 1,44 g
20. „	Dasselbe + 10 g öls. Natr.	600	6,04	18,0	9 g trocken, N = 0,35 g, Fett = 0,91 g
21. „	Wie am 19.	600	9,77	22,8	8 g trocken, 0,35 g N
22. „	Dasselbe + 10 g stearin. Natr.	675	7,50	22,9	14 g trocken, N = 1,27 g, Fett = 4,98 g
23. „	Dasselbe	800	8,41	22,8	
24. „	Wie am 19.	570	7,39	23,4	8 g trocken, N = 0,73 g, Fett = 2,71 g
25. „	Dasselbe + 10 g D-Leucin	560 >	6,87	15,7	
26. „	Wie am 24.	700	8,82	21,0	
27. „	Dasselbe	700	7,16	14,7	
28. „	Dasselbe	500	7,32	13,8	
29. „	Dasselbe	750	7,93	13,6	31 g trocken, N = 3,09 g, Fett = 1,22 g
30. „	Dasselbe	700	6,84	14,2	
31. „	100 g Fl. + 1 g Pankr. + 500 ccm Wasser	500	4,26	0,5	
1. Juni	Dasselbe	520	3,47	0 Red. 0	
2. „	Dasselbe	460	4,09	0 Red. 0	

Tod am 3. Juni früh 10 Uhr.

Tabelle IV.

Datum	Nahrung	Harnmenge	N in Harn	Zucker pCt.	Zucker LD pCt.	Zucker g	Koth	
19. 5.	100 g Fleisch 2 g Pankreatin	175	—	3,3	—	5,77		—
20. 5.	300 ccm Wasser	450	—	1,8	0,35	8,1	Koth vom 23. u. 24. 18 g trocken N = 1,82 g Fett=2,95 g	—
21. 5.	do.	500	4,61	1,6	0,2	8,0		—
22. 5.	do.	450	4,13	1,9	0,1	8,5		—
23. 5.	do. + 10 g öls. N.	450>	4,01	1,6	0,1	7,2		—
24. 5.	wie am 22.	460	4,10	1,5	0,1	6,9		—
25. 5.	do. + 10 g öls. N.	460	3,90	1,3	0,15	5,9		—
26. 5.	wie am 22. 5.	500	3,85	1,3	Spur	6,5		—
27. 5.	100 g Fl., 2 g Pankr. + 100 g Butter	500	3,82	1,2	—	6,0	Koth II 60 g trocken Fett=39,8 g N = 3,2 g	—
28. 5.	do.	500	3,43	0,9	Spur	4,5		—
29. 5.	do.	—	—	—	—	—		Erbrechen. Verlust d. ganzen Tages. Alles gefressen.
30. 5.	do. wie 26 + 60 g Butter	fehlt	—	—	—	—		
31. 5.	do.	300>	—	2,2	0	6,6		—
1. 6.	do.	430	3,32	1,8	0,1	7,7	Koth III 4,5 g trock. Fett=28,7 g	—
2. 6.	100 g Fl., 2 g Pankr., 40 g Butter	250	2,72	0,5	0,1	1,25		—
3. 6.	100 g Fl., 2 g Pankr., 20 g Butter	500	3,90	0,4	—	2,0		—
4. 6.	100 g Fl., Pankr.	545	4.05	0,50	—	2,7		—
5. 6.	100 g Fl. + Pankr. + 20 g Butter	530	3,44	0,4	0	2,1	Koth IV vom 4. bis 9. 6. 43 g Fett=18,79	—
6. 6.	do.	500	3,78	0,8	0	4,0		—
7. 6.	do. + 15 g Alanin	500	3,97	1,2	0,1	6,0		—
8. 6.	Hunger	100	—	0	0,2	0		Säuft nicht.
9. 6.	do.	100	3,59	0	0,2	0		do.
10. 6.	300 g Fl. + 3 g Pankr. 400 Wasser	650	9,42	3,5	0,1	22,7	Koth V vom 9. bis 16. 48 g trocken N = 3,95 Fett=15,25	—
11. 6.	do.	600	10,16	3,7	0,2	22,2		—
12. 6.	do.	500>	9,15	3,6	0,2	18,0		—
13. 6.	Hunger 400 Wasser	100	2,35	0	—	0		—
14. 6.	do	350	1,86	0	—	0		—
15. 6.	do.	400	1,35	0	—	0		—
16. 6.	do.	320	1,18	0	—	0		—
17. 6.	300 g Fleisch	550>	12,17	3,0	0.5	16,5	Koth VI vom 16. bis 27. 115 g trock. N = 9,061 Fett = 20,80	* = Nutrose.
18. 6.	100 g Fl. + 50 g Nutr.*	460	8,18	3,0	0,4	13,8		—
19. 6.	100 g Fl. + 100 g Nutr.	650	12,22	2,4	0,4	15,0		—
20. 6.	120 g Nutr. + 50 g Fl.	350	16,25	5,6	—	19,6		Nicht alles gefressen.
21. 6.	300 g Fl. + Pankr.	370 } 365	16,99 } 13,03	1,10	—	8,44		Muskelarbeit. Versuch in d. Tretbahn.
22. 6.	300 g Fleisch	400	9,073	3,20	—	8,44		Die Nahrungsaufnahme von 600 g Fleisch erstreckt sich über die zwei Tage nichtgleichmässig, deshalb sind beide Tage zusammengenommen und gemittelt.

Datum	Nahrung	Harnmenge	N in Harn	Zucker			Koth	
				pCt.	LD pCt.	g		
23. 6.	300 g Fleisch + Pankreatin + 400 ccm Wasser	510	10,14	0 Spur Reduct.	0,2	5,1	—	18 Minut. Treppe auf u. ab bis zur Erschöpfung.
24. 6.	do.	500	8,54	0 Keine Reduct.	0,2	0	—	—
25. 6.	do.	550	8,50	0 Keine Reduct.	0,2	0	—	Hund sehr munter.
26. 6.	250 g Fleisch	350	7,50	0,15	0,1	0,53	—	—
27. 6.	150 g Fleisch	200	3,21	0 Keine Reduct.	—	0	—	—

Am 28., Mittags 1 Uhr, Exitus. Koth ante exit. 33 g trocken. N = 4,89. Fett = 3,61 g.

4. Strassenhündin, 4,5 kg, oper. am 13.V. Möglichst totale Pankreasexstirpation unter Schonung der Art. und Vena pancreat. Glatter Heilungsverlauf. In den ersten Tagen mehrfach Nahrungsverweigerung. In diesem Versuche wurde nur zweimal der Einfluss verfütterten ölsauren Natriums studirt am 23. und 25.V.; eine wesentliche Aenderung in der Zuckerausscheidung trat nicht ein. Dagegen zeigt dieser Versuch aufs deutlichste, dass unter Fettnahrung die Zuckerausscheidung sinkt; bei dem unterernährten Thier war zweifellos in der fettfreien Periode der ausgeschiedene Zucker nicht aus Fett erspart worden, wie ich an anderer Stelle bei der Besprechung ähnlicher Fälle auseinandergesetzt habe. Wenn unter dem Einfluss der erhöhten Fettfütterung weniger Zucker ausgeschieden wird, so ist dies ein Hinweis darauf, dass der bei reiner Fleischnahrung ausgeschiedene Zucker aus dem Eiweiss stammt. Der Versuch ist weiterhin bemerkenswerth, weil er wieder die mit steigender Eiweisszersetzung genau parallel gehende steigende Zuckerausscheidung zeigt. Ferner ist in dem Versuch gezeigt, wie unter dem Einfluss der Muskelarbeit die Zuckerausscheidung sinkt. Auch in diesem Falle versiegt am Ende des Lebens trotz annähernd gleichbleibender Nahrungsaufnahme und Resorption die Zuckerausscheidung. (Tabelle IV.)

Die Ergebnisse der Versuche geben auf die aufgeworfene Frage keine unzweideutige Antwort. Ich möchte auch in den Fällen, in denen in der That eine Verminderung der Zuckerausscheidung eingetreten ist, die auch Pflüger nach Verfütterung von Seifen beobachtet hat, nicht mit Bestimmtheit behaupten, dass sie für die Herkunft des Glycerins aus dem gebildeten Traubenzucker sprechen. Die Versuche geben aber auch keine Anhaltspunkte für eine Zuckerbildung aus Fett überhaupt. Die Möglichkeit dieses Vorgangs kann allerdings im Allgemeinen nicht bestritten werden. Dass regelmässig im Diabetes der Zucker aus Fett entsteht, ist nach Allem, was klinisch und experimentell bekannt ist, nicht wahrscheinlich. Am Wahrscheinlichsten bleibt immer noch, dass, wie ich früher auseinandergesetzt[1]) habe, unter gewissen Bedingungen neben Eiweiss auch aus Fett Zucker gebildet wird.

1) Berliner klin. Wochenschr. 1901. No. 36.

XXXII.

Aus dem Allgemeinen Krankenhause St. Georg, Hamburg.

Beobachtungen am isolirten überlebenden menschlichen Herzen.

Von

Dr. **Th. Deneke** und Dr. **H. Adam**,
Director. wissenschaftl. Assistent.

(Mit 3 Figuren im Text.)

Die Sicherheit und Bequemlichkeit, mit welcher seit der Einführung der Langendorff'schen Methode die Wiederbelebung des Warmblüterherzens gelingt, legte den Wunsch nahe, diese Methode auch am menschlichen Herzen zu versuchen, und die Gültigkeit der beim Thierversuch gefundenen physiologischen und pharmakologischen Thatsachen für den Menschen nachzuprüfen.

Schon ältere Forscher hatten mit unvollkommener Methodik Ergebnisse erzielt, die sehr erfolgversprechend waren. In erster Linie sind Hédon und Gilis[1]) zu erwähnen, die 1892 an einem Hingerichteten, dessen Leichnam ihnen $^3/_4$ Stunden nach der Enthauptung überliefert wurde, folgendes Experiment anstellten: Sie versuchten nach Eröffnung des Thorax und des Herzbeutels, in welchem das Herz weich und ohne jede spontane Bewegung lag, zunächst durch mechanische und faradische Reizung Contractionen hervorzurufen, hatten jedoch keinen Erfolg. Dann unterbanden sie den Aortenbogen dicht hinter der Abgangsstelle der grossen Arterienstämme, ebenso linkerseits die Art. carotis und Art. subclavia, befestigten hierauf eine grosse Canüle in das centrale Ende der durchschnittenen Art. anonyma und spritzten mittels einer gegen das Herz gerichteten Spritze defibrinirtes arterialisirtes Hundeblut ein. Durch den Druck der Einspritzung wird die Aorta stark ausgedehnt; das Blut gelangt jedoch nicht in den linken Ventrikel, da die halbmondförmigen Klappen das Aortenostium verschlossen halten, es tritt dagegen in die Coronararterien ein, wo man es circuliren sieht. Durch die Coronarvenen kommt das Blut in den rechten Vorhof zurück und vertheilt sich in den grossen Venenstämmen; ein Theil fliesst an der Durchschneidungsstelle der Halsgefässe ab. Sobald das Blut in die

1) Comptes rendus hebd. des Sciences et Mémoires de la Société de Biologie. Paris 1892. p. 760.

Coronargefässe eingetreten war (etwa 1 Stunde nach der Enthauptung), begannen Contractionen des rechten Herzens. Vorhof und Ventrikel arbeiteten nicht coordinirt: der Vorhof machte 148, der Ventrikel 44 Schläge in der Minute. Die Ventrikelcontractionen waren nicht etwa unvollständig, sondern es waren richtige Systolen des ganzen Ventrikels, welche die Herzhöhle sehr erheblich verkleinerten und sicherlich im Stande gewesen wären, Blut in die Pulmonalarterie zu treiben. Die Contractionen schienen an der Herzspitze zu beginnen und sich sehr rasch nach der Basis fortzusetzen. Das linke Herz blieb unbeweglich. Das Phänomen dauerte 23 Minuten, also bis 1 Stunde 20 Minuten nach der Hinrichtung, und zwar so lange, als Blut eingespritzt werden konnte. Es waren 420 ccm Blut verbraucht worden.

Nach dem Aufhören der Einspritzung zeigte der rechte Ventrikel einige Minuten lang fibrilläre Zuckungen. Durch mechanische und elektrische Reizung gelang es noch Contraction der Musculatur zu erregen, die aber auf die nächste Umgebung der Applicationsstelle beschränkt blieben.

Hédon und Gilis wiederholten das Experiment mit besserem Erfolge bei einem frisch verbluteten Hunde; hier wurden durch eine ähnliche Einspritzung minutenlange coordinirte Bewegungen sämmtlicher Abschnitte des Herzens erzielt.

Das Neue an den Experimenten der beiden französischen Forscher war zunächst die beim Menschen noch nicht versuchte Anwendung des von Newell Martin[1]) wohl zuerst betonten und am Säugethierherzen fruchtbar gemachten Princips, die Herzthätigkeit lediglich durch Zuführung von Nährflüssigkeit mittels des Coronarkreislaufs ohne Füllung der Herzhöhlen wieder zu beleben. Hédon und Gilis erwähnen übrigens den Namen N. Martin's in ihrer kurzen, in Vorstehendem fast wörtlich wiedergegebenen Mittheilung nicht; sie haben also ihr Verfahren möglicher Weise nach eigenen Ueberlegungen selbstständig gefunden, wie später Langendorff sein Verfahren selbstständig fand. Jedenfalls waren Hédon und Gilis die ersten, die das Martin'sche Verfahren am menschlichen Herzen angewendet haben. Das Ergebniss ihres Experiments bot ferner in so fern Neues, als es gelang, die Thätigkeit des menschlichen rechten Ventrikels neu anzuregen und verhältnissmässig lange zu unterhalten. Dass gleichzeitig der rechte Vorhof arbeitete, ist deshalb von geringerer Bedeutung, weil dieser Herztheil, das ultimum moriens des Körpers, auch ohne künstliche Zuführung von Nährmaterial wenigstens bei Hingerichteten noch lange spontan fort zu arbeiten pflegt. So fand Henle[2]), der 1852 einer Hinrichtung in Mannheim beiwohnte, eine Viertelstunde nach der Enthauptung den rechten Vorhof noch in voller rhythmischer Thätigkeit, während die rechte Kammer gleichzeitige, aber schwache Kräuselungen der Oberfläche bemerken liess, und die linke Herzhälfte still stand; nach mehrmaligen

1) Stud. from the Biolog. Laborator. John Hopkins Univ. II. p. 119. 1881.

2) Henle, Versuche und Beobachtungen an einem Enthaupteten. Zeitschr. f. rationelle Medicin. Neue Folge. Bd. 2. S. 299. 1852.



Vagusreizungen, die stets einen plötzlichen Stillstand der rechten Vorkammer erzeugten, kehrten die Herzschläge jedesmal regelmässig und kräftig wieder, erloschen dann etwa 25 Minuten nach der Enthauptung, um zunächst nach Sympathicusreizung und später noch mehrfach spontan bis 35 Minuten nach dem Tode wiederzukehren. Henle erwähnt, dass die letzten stürmischen Contractionen, gewaltsamer und schneller als zuvor, eingetreten seien, als die Untersucher bereits mit den Organen der Bauchhöhle beschäftigt waren. Dies berechtigt zu der Vermuthung, dass durch das Hantiren mit den Organen der Bauchhöhle ein Rückfluss venösen Blutes nach dem Herzen und eine vermehrte Blutfülle der Vorhofmusculatur entstanden war, die eine Contraction ermöglichten.

Weitere Daten über das spontane Fortarbeiten einzelner Herzabschnitte verdanken wir Regnard und Loye[1]), die bei einem 1887 in Amiens hingerichteten 38jährigen Manne bis 25 Minuten nach der Enthauptung sehr deutliche rhythmische Schläge der Ventrikel und der Vorhöfe beobachteten; die Bewegungen der Vorhöfe allein dauerten noch weitere 40 Minuten, also bis 65 Minuten nach der Enthauptung fort. Bemerkenswerth ist die von Loye[2]) später noch bei Experimenten am Hunde bestätigte Beobachtung, dass die Starre des linken Ventrikels bereits 1 Stunde nach dem Tode eintrat, während die Starre der Skelettmusculatur erst 3 Stunden nach dem Tode an den unteren Extremitäten begann, nach weiteren 3 Stunden aber die oberen Extremitäten noch nicht ergriffen hatte. Dies erklärt die Schwierigkeiten, denen andere Forscher bei Wiederbelebungsversuchen des menschlichen Herzens begegneten, da kein Mittel bekannt ist, den Rigor mortis unter Erhaltung der Functionsfähigkeit des Muskels aufzuheben.

Die Versuche, das menschliche Herz mittels der Langendorff'schen Methode wieder zu beleben, gehören der neuesten Zeit an; sie sind in erster Linie das Verdienst des russischen Physiologen Kuliabko und erregten besonders deshalb grosses Aufsehen, weil sie theilweise noch lange Stunden nach dem Tode von Erfolg begleitet waren. Nach vielfältigen, an getödteten und gestorbenen Thieren vorgenommenen Versuchsreihen wandte sich Kuliabko[3]) 1902 der Wiederbelebung des menschlichen Herzens zu und berichtete in demselben und im folgenden Jahre über seine Resultate. Er arbeitete an den Herzen von 11 Erwachsenen und Kindern, die an verschiedenen Krankheiten gestorben waren; die Herzen wurden verschieden lange Zeit nach dem Tode mittels körperwarmer Ringer-Locke'scher Lösung ($CaCl_2$ 0,023 pCt., KCl 0,041 pCt., $NaHCO_3$ 0,02 pCt., NaCl 0,9 pCt., Dextrose 0,1 pCt.), die mit Sauerstoff gesättigt war, durchspült. 5 Versuche waren erfolglos, in weiteren 5 Versuchen gelang es, schwache Pulsationen einzelner Herzabschnitte, besonders des rechten

---

1) Regnard et Loye, Recherches faites à Amiens sur les restes d'un supplicié. Comptes rendus de l'Académie des Sciences. 1887. S. 1871.

2) Loye, Recherches expérimentales sur la mort par la décapitation. Pariser Thèse. Châteauroux 1887.

3) Kuliabko, Neue Versuche über die Wiederbelebung des Herzens. Wiederbelebung des menschlichen Herzens. Centralbl. f. Physiol. Bd. 16. 1902. S. 331.

Herzohrs, hervorzurufen. In einem Falle trat ein sehr viel weiter gehender Erfolg ein. Es handelte sich um ein 3 monatiges, an doppelseitiger Pneumonie verstorbenes Kind, dessen aus der Leiche ohne besondere Vorsicht ausgeschnittenes Herz etwa 20 Stunden nach dem Tode in das Laboratorium gebracht und im Langendorff'schen Apparate befestigt wurde. Etwa $^1/_4$ Stunde blieb die Durchspülung mittels 39° warmer Ringer-Locke'scher Lösung erfolglos, dann begannen langsame Zusammenziehungen der Vorhöfe, dann auch der Ventrikel; das ganze Herz schlug kräftig und regelmässig über 1 Stunde, und es gelang Kuliabko[1]), die Herzschläge auf einer Curve (Pflüger's Archiv. Bd. 97. Tafel VIII, Fig. 11—16) graphisch zu fixiren.

Als Facit seiner an thierischen und menschlichen Herzen gemachten Erfahrungen betont Kuliabko, dass die nach dem Tode verflossene Zeit unwesentlich sei für den Erfolg oder Misserfolg der Wiederbelebungsversuche. Dagegen sei die Starre ein wichtiges, wenn auch, seiner Ansicht nach, kein absolutes Hinderniss der Wiederbelebung, während das Vorhandensein von Blutgerinnseln in den Gefässen den Erfolg keineswegs ausschliesse. Kuliabko warnt mit Recht davor, die praktische Bedeutung seiner Versuche zu überschätzen, hebt aber die theoretische Wichtigkeit der Feststellung hervor, dass auch nach natürlichem Tode eine solche ungeheure Lebenszähigkeit einzelner Organe bestehe. Der Tod müsse daher als ein allmähliger Uebergang aufgefasst und die Wiederbelebung auch anderer Organe systematisch versucht werden. In praktischer Hinsicht sei zu prüfen, ob nicht bei einzelnen Krankheitsformen ein Stillstand des Herzens oder gewissermaassen ein Scheintod desselben vorkomme, der nicht durch Erschöpfung desselben, sondern durch Anhäufung gewisser Stoffwechselproducte bedingt werde, nach deren Entfernung das Herz seine Thätigkeit wieder beginnen könne.

Weiterhin hat H. E. Hering, der um die Klarstellung der wichtigsten Fragen der Herzautomatie hochverdiente Forscher, über die gelungene Wiederbelebung eines menschlichen Herzens auf dem im April d. J. abgehaltenen Congress für innere Medicin in Wiesbaden[2]) berichtet; der Versuch war etwas später angestellt als unser nachstehend wiedergegebener, über den schon am 21. Februar cr. im Hamburger ärztlichen Verein der eine von uns [Deneke[3])] genauere Mittheilungen gemacht hatte. Die nähere Veröffentlichung des von Hering gemachten Versuches steht noch aus; sie dürfte zu interessanten Vergleichen mit dem unseren Veranlassung geben, der an dem vollständig lebensfrischen Organ eines gesunden, durch Hinrichtung getödteten Menschen angestellt wurde, während Hering das Herz des an einer chronischen Krankheit (Dementia paralytica) verstorbenen Patienten erst 11 Stunden nach dem Tode zur experimentellen Benützung erhielt.

---

1) Kuliabko, Weitere Studien über die Wiederbelebung des Herzens. Wiederbelebung des menschlichen Herzens. Pflüger's Archiv. Bd. 97. S. 539. 1903.

2) Verhandlungen des 22. Congresses für innere Medicin, Wiesbaden 1905. S. 206

3) Münchener med. Wochenschr. 1905. No. 9. S. 433. Deutsche med. Wochenschr. 1905. No. 25. S. 1011.

Unser eigener Versuch wurde mit dem Herzen der am 2. Februar 1905 in Hamburg enthaupteten „Engelmacherin“ Wiese vorgenommen. Die erforderlichen Vorbereitungen in formeller und technischer Hinsicht waren ziemlich schwieriger Art und bedurften längerer Zeit, die schwerlich zur Verfügung gestanden hätte, wenn die Wiese nicht nach ihrer Verurtheilung zunächst Revision beim Reichsgericht eingelegt und nach deren Zurückweisung ein Begnadigungsgesuch an den Senat gerichtet hätte. Nach der Ablehnung der Begnadigung erfolgte die Hinrichtung innerhalb weniger Tage.

In Rücksicht auf das ablehnende Verhalten der Oberstaatsanwaltschaft Plauen i. V., das im Juli d. Js. die wissenschaftliche Ausnutzung einer Hinrichtung durch das Leipziger anatomische Institut vereitelte, mag hier mit Dank hervorgehoben werden, dass wir bei sämmtlichen betheiligten Behörden in Hamburg das bereitwilligste und verständnissvollste Entgegenkommen gefunden haben, wie dies auch dem damaligen Director des Allgemeinen Krankenhauses, Curschmann, gelegentlich der Hinrichtung des Raubmörders Winkler 1886 zu Theil wurde. Weder die Oberstaatsanwaltschaft noch die Gefängnissdirection, noch die Polizeibehörde erhoben die geringsten Bedenken gegen unser Vorhaben. Das Verfügungsrecht über die Leiche konnte uns natürlich nur unter der Bedingung ertheilt werden, dass die Angehörigen der Wiese nicht ihrerseits den Anspruch erhoben, die Leiche auf ihre Kosten beerdigen zu lassen, was bis zum letzten Augenblicke zweifelhaft war. Als dieser Anspruch nicht erhoben wurde, ging die Leiche nach vollzogener Hinrichtung in den Gewahrsam der Polizeibehörde über, und diese ermöglichte uns die sofortige theilweise Obduction nach vorheriger Abrede, indem sie die Leiche in einen entsprechend vorbereiteten, etwa 50 Schritt von dem Blutgerüst entfernt liegenden Raum bringen liess. Die Hinrichtung fand im Hofe des Untersuchungsgefängnisses am Holstenthore statt, und die Gefängnissdirection hatte uns in entgegenkommender Weise zwei im Unter-Erdgeschoss neben einer Hofthür belegene Zellen zur Verfügung gestellt, von denen die eine als Laboratorium, die andere als Obductionsraum von uns eingerichtet wurde. Gas und Wasser waren vorhanden; der elektrische Strom für die Zeitschreibung wurde durch eine mitgebrachte elektrische Batterie geliefert. Zur Beleuchtung während der ersten Stunden des trüben Wintertages dienten theilweise mitgebrachte Petroleumlampen, da die Gasleitung in erster Linie zur Heizung des Wasserbades benützt werden musste. Von einem in der Nähe der Zellen gelegenen Punkte des Gefängnisscorridors konnte man den Zeitpunkt genau beobachten, an welchem das Fallbeil niederfiel.

Durch den Universitätsmechaniker Herrn Heinrich Westien in Rostock war uns bereits vor Jahresfrist ein grosser Langendorff'scher Apparat, der speciell für Versuche an den Herzen grösserer Thiere und des Menschen bestimmt war, geliefert worden. Wir hatten den unter gütiger persönlicher Aufsicht des Herrn Professor Langendorff hergestellten Apparat bereits bei einer grösseren Anzahl von Experimenten, wenn auch fast ausschliesslich an Katzenherzen, erprobt. Die beiden Recipienten fassten je 1500 ccm. Es war beabsichtigt, zur Durch-

spülung des Herzens verdünntes Blut zu verwenden, um eine möglichst langdauernde Beobachtungszeit zu erhalten. In der nachher bestätigten Voraussicht, dass die Defibrinirung und sonstige Vorbereitung des Blutes längere Zeit in Anspruch nehmen werde als die Präparation des Herzens, wurde ein Recipient für den Anfang mit Ringer-Locke'scher Lösung ($NaHCO_3$ 0,1, $CaCl_2$ 0,2, KCl 0,2, NaCl 8,0, Dextrose 1,0, Aqua dest. ad 1000,0) gefüllt. Zur Herstellung des nötigen Druckes diente eine Sauerstoffbombe unter Zwischenschaltung eines Quecksilberventils in der von Gottlieb und Magnus[1]) näher beschriebenen Anordnung. Ausser dem allgemein üblichen, den Druck in dem Recipienten messenden Manometer wurde ein zweites Manometer angebracht, um den in der Durchströmungsflüssigkeit unmittelbar vor ihrem Eintritt in das Herz herrschenden Druck zu messen, dessen Beobachtung, wie uns frühere Versuche gelehrt hatten, von recht erheblicher Bedeutung ist. Die Verbindung dieses zweiten Manometers mit dem Langendorff'schen T-förmigen Auslaufsrohr wurde durch eine Bohrung des konischen Metallpfropfens hergestellt, in welchem das die Temperatur der Nährflüssigkeit messende Thermometer befestigt ist. Das auf diese Bohrung aufgesetzte, kurze, mit Hahnverschluss versehene Metallrohr störte das Hantiren mit dem Thermometer und dem konischen Verschlussstück in keiner Weise. Durch einen kurzen Kautschuckschlauch, der einen Seitenansatz zur Entfernung der Luft trug, wurde das Quecksilber-Manometer an das Metallrohr angeschlossen, sobald der Versuch begonnen hatte.

Einige Schwierigkeit machte die Herstellung geeigneter Ansatzcanülen, die auf der einen Seite in die Aorta sich fest einbinden liessen, auf der anderen Seite so in den Apparat passten, dass sie dem Gewichte des Herzens und dem Drucke der Durchströmungsflüssigkeit sicher Stand hielten. Wir liessen zu dem Zwecke Canülen herstellen, die im unteren Theile ungefähr dem Caliber der Aorta entsprachen, dann aber sich plötzlich auf etwa Bleistiftsdicke verengten und am engen Theile mehrere leichte Anschwellungen und Verjüngungen besassen. So gelang es, die Canülen sowohl in der Aorta als in dem comprimirbaren Kautschuckring[2]) des Langendorff'schen Apparates sicher zu befestigen.

Die Delinquentin Wiese war eine mittelgut genährte, klein gebaute Frau, die im Leben keinerlei Krankheitserscheinungen geboten hatte und deren Organe bei der später vorgenommenen Obduktion seitens des Prosectors des Hafenkrankenhauses, Dr. Reuter, gesund befunden wurden bis auf die Nieren, die die ersten Anzeichen einer im Beginn befindlichen chronischen interstitiellen Nephritis erkennen liessen[3]). Am 2. Februar 1905 fand die Hinrichtung 8 Uhr 2 Minuten Vormittags mittels Guillotine statt. Der Kopf fiel in einen unten geschlossenen Sack, der auch die grossen in der ersten Minute aus den Halsarterien

1) Digitalis und Herzarbeit, Zeitschrift f. experiment. Pharmakologie. Bd. 51. S. 39. 1903/4.

2) Näher beschrieben in Pflüger's Archiv, Bd. 66, S. 360 ff.

3) Der Vollständigkeit halber mag noch erwähnt werden, dass die inneren Genitalien fehlten; sie waren vor längerer Zeit operativ entfernt.



herausspritzenden Blutmengen auffing. Dann wurde der Körper in den unter dem Schaffot befindlichen, mit Stroh ausgelegten Raum heruntergelassen, dort nach Aufhören des Spritzens der Arterien in einen Sarg gelegt und zur Herausnahme des Herzens in die dazu bestimmte Gefängnisszelle gebracht, wo er 8 Uhr 12 Minuten eintraf.

Inzwischen hatte der unter dem Schaffot aufgestellte Diener aus dem erwähnten Sacke bei Herausnahme des Kopfes ca. $1^1/_2$ l Blut aufgefangen und mit der Defibrinirung desselben beginnen können. Eine Abkühlung des Blutes war nicht zu vermeiden. Das Blut wurde sofort in die zweite, als Laboratorium eingerichtete Zelle gebracht, vollständig defibrinirt und nach Verdünnung mit dem gleichen Volumen Ringer'scher Lösung theilweise in den zweiten Recipienten eingefüllt.

Die Leiche wurde in dem anderen Raume schnell nothdürftig entkleidet, der Thorax mit dem üblichen Sectionsschnitte geöffnet und das Herz freigelegt. Es zeigten sich noch schwache Contractionen der einzelnen Herzabschnitte; die Zuckungen der Vorhöfe waren regelmässig und deutlich, während der rechte Ventrikel sehr schwache Bewegungen zeigte und die des linken Ventrikels kaum erkennbar waren. Es wurde in situ eine passende Glascanüle von der beschriebenen Art in die Aorta eingebunden, mit 35° C. warmer physiologischer Kochsalzlösung gefüllt und nun (etwa 8 Uhr 15 Min.) das Herz herausgenommen, wobei die mit dem linken Zeigefinger verschlossen gehaltene Canüle als Handhabe diente. Sofort wurde in der von Langendorff stets geübten Weise der Coronarkreislauf mit lauwarmer physiologischer Kochsalzlösung von der Canüle aus mittels Spritzflasche gründlich durchgespült, bis die Spülflüssigkeit nahezu farblos abfloss. Dabei erloschen die Herzbewegungen völlig.

Um 8 Uhr 23 Minuten wurde das Herz in den Langendorff'schen Apparat eingebracht und zunächst mittels Ringer-Locke'scher Lösung durchspült, um Abkühlung und Starre der Musculatur zu verhüten; sofort zeigten sich Contractionen der Vorhöfe. Der Druck war absichtlich niedrig (70 mm im ersten Manometer) eingestellt, ebenso die Temperatur (35° im Wasserbade), da uns bei dem Versuche natürlich alles darauf ankam, ein Flimmern des Herzens mit seinen mannigfachen Unzuträglichkeiten zu vermeiden. Unsere zahlreichen Thierversuche hatten uns gelehrt, dass das sicherste Mittel zur Erreichung dieses Zweckes darin besteht, mit niedrigem Drucke und mit niedriger Temperatur der Spülflüssigkeit zu beginnen und beides nur allmählich zu erhöhen.

Nach Steigerung des Durchflusses auf einen gleichmässig rieselnden Flüssigkeitsfaden begannen auch die Ventrikel, zuerst der rechte, dann der linke, gleichmässige, langsame, nicht sehr kräftige Contractionen. Um 8 Uhr 28 Min. musste wegen Mangels an Spülflüssigkeit, von der während der Befestigung des Herzens im Apparate eine grössere Menge weggeflossen war, eine Pause im Durchfluss gemacht werden. Während derselben erloschen die Contractionen allmählich.

8 Uhr 32 Min. war ein Quantum des verdünnten Blutes eingefüllt, unter Druck gesetzt und soweit erwärmt, dass dessen Einleitung in den Coronarkreislauf beginnen konnte. Sofort nach Eintritt des Blutes be-

gannen überaus kräftige Contractionen der Vorhöfe und der beiden Ventrikel, die die Herzspitze um ca. 1 cm hoben. Von Anfang an war die Thätigkeit der einzelnen Herzabschnitte völlig coordinirt; beide Vorhöfe contrahirten sich in einer schnellen Zuckung unmittelbar vor der ruhigen, gegen Schluss der Systole an Kraft zunehmenden Contraction der Ventrikel; ein doppelter oder dreifacher Rhythmus der Vorhöfe wurde nicht beobachtet, auch nicht bei der anfänglichen niedrigen Frequenz der Pulsationen. Die durch die Blutspeisung veranlassten Contractionen unterschieden sich sehr vortheilhaft von den müden und zögernden mittels Ringer-Locke'scher Lösung hervorgebrachten Herzbewegungen.

8 Uhr 33 Min. musste der Blutzufluss wegen der allzu stürmischen Thätigkeit des Herzens für eine halbe Minute eingestellt werden.

8 Uhr $33\frac{1}{2}$ Min. erfolgte Wiederherstellung geringen Zuflusses.

8 Uhr 36 Min. bis 8 Uhr 39 Min. wurde eine erneute Abstellung des Zuflusses zwecks Einfüllung grösserer, inzwischen fertiggestellter Mengen der Blutverdünnung nöthig.

8 Uhr 39 Min. Sofort nach Erneuerung des Zuflusses zeigten sich wieder frische, regelmässige Contractionen.

8 Uhr 40 Min. wurde die regelmässige Messung der durchgeflossenen Blutmengen von 5 zu 5 Minuten begonnen.

8 Uhr 45 Min. wurde eine Pulmonalvene erweitert und ein auf einem kurzen, fingerdicken Glasrohr befestigter Kautschuckballon (Gummifinger) durch den linken Vorhof in den linken Ventrikel eingeschoben. Das Glasrohr wird mit einem Bleirohre in Verbindung gebracht, an das eine Marey'sche Schreibkapsel angeschlossen ist. Nach Herstellung einer geeigneten Luftfüllung des Systems (mittels Spritze) beginnt der Schreibhebel

8 Uhr 48 Min. die Contractionen des linken Ventrikels auf dem Kymographion zu verzeichnen. Die Curve ist, soweit nicht der Wechsel der Trommeln kurze Unterbrechungen nöthig machte, während der ganzen Dauer des Versuchs vollständig aufgeschrieben worden.

Wir geben den Gang des Versuchs in nachstehender Tabelle wieder, die die gefundenen Werthe und die erforderlichen Erläuterungen enthält.

Wie die Tabelle des Näheren erkennen lässt, wurden im Verlaufe der Beobachtung des Herzens folgende Versuche gemacht, deren Ergebnisse wir durch Curvenstücke veranschaulichen.

1. Beeinflussung der Herzthätigkeit durch Steigerung des Zuflussdruckes. (Siehe die Curvenstücke auf Fig. 1.) Es wurde von 9 Uhr 0 Min. bis 9 Uhr 6 Min. 50 Sek. der Zuflussdruck gesteigert von 70 auf 100 mm, er hielt sich dann mehrere Minuten zwischen 95 und 100; der Druck im zweiten Manometer steigt durch diese Drucksteigerung von 50 auf 90 mm, um dann zwischen 80 und 90 mm zu schwanken. Die Folge ist eine Vermehrung des Durchflusses von 50 ccm auf 80—85 ccm und eine geringe Zunahme der Frequenz der Herzthätigkeit von 61 (im Durchschnitt regelmässiger Perioden) auf 68 bis 69. Die Temperatur der Durchspülungsflüssigkeit stieg von 8 Uhr bis 8 Uhr 10 Min. nur um 0,3°. Gegen Ende dieses Theiles des Versuchs zwischen 9 Uhr $5\frac{1}{2}$ Min. und 9 Uhr $13\frac{1}{2}$ Min. zeigen sich mehrfach Unregelmässigkeiten der Curve, auf sehr schnelle und kleine Contractionen folgen

Zeit	Durchflussmengen ccm	Druck Manom. I mm Hg	Druck Manom. II mm Hg	Temperatur Wasserbad	Temperatur Blut beim Einströmen	Minuten	Herzthätigkeit Frequenz p. Min.	Herzthätigkeit Höhe der Curve mm	Herzthätigkeit Beschaffenheit	Bemerkungen
8 Uhr 40 Min.		70	50	35	32,2	40	ca. 28	—	Regelmäss. coordinirte Thätigkeit d. Vorhöfe u. Kammern	—
		—	—	—	—	41	do.	—		—
	140[1]	—	—	—	—	42	do.	—		—
		—	—	—	—	43	do.	—		—
		—	—	—	—	44	?	—	—	Erweiterung einer Pulmonalvene und Einführung eines Ballons in den linken Ventrikel
8 U.45 Min.						**45**				
		—	—	—	—	46	?	—	—	
		—	—	—	—	47	?	—	—	
	75	—	—	—	—	48	—	—	—	—
		—	—	—	—	49	64[2]	9,0[2]	Theilw. unregelm.	Beginn der Schreibung
8 U.50 Min.		—	50	—	—	**50**	68	9,0	Regelm. gleich	—
		—	—	—	—	51	64	8,5	Theilw. regelm. gl.	Zuflussschraube etwas mehr geöffnet
		—	—	—	—	52	64	8,75	do.	
	50	—	—	—	—	53	64	8,5	Fast regelm. gl.	—
		—	—	—	—	54	64	8,0	Völlig regelm. gl.	—
8 U.55 Min.		—	50	37	30,5	**55**	64	7,5	Theilw. regelm. gl.	—
		—	—	—	—	56	64	7,0	Völlig regelm. gl.	—
		—	—	—	—	57	62	7,0	do.	—
	50	—	—	—	—	57	63	7,0	do.	—
		—	—	—	—	59	62	7,0	do.	—
9 Uhr		—	—	36,2	30,7	**60**	61	7,0	Fast regelm. gl.	Steigerung des Zuflusses
		—	—	—	—	1	62	7,0	Völlig regelm. gl.	—
		70	—	—	—	2	64	7,0	do.	9 Uhr 1 Min. 25 Sec. bis 9 Uhr 3 Min. 35 Sec. Trommelwechsel
	85	—	60	—	—	3	—	—	—	
		—	—	—	—	4	64	8,0	Völlig regelm. gl.	
9 U. 5 Min.		—	—	—	—	**5**	63	7,75	do.	—
		—	—	—	—	6	63	7,75	Theilw. unregelm.	Einzelne sehr kräftige und viele sehr kleine Contractionen
		100	90	—	—	7	65	6,0	Fast regelm. gl.	6 Min. 50 Sec. Druck wird gesteigert
	80	—	—	—	—	8	69	7,5	Theilw. unregelm.	
		95	80	—	—	9	64	6,75	do.	Einzelne grosse Ausschläge
9 U.10 Min.		—	—	37,0	31,0	**10**	66	6,75	Fast regelm. gl.	—
		—	—	—	—	11	68	7,0	do.	Einzelne grössere Ausschläge
		—	85	—	—	12	68	7,25	do.	—
	82,5	100	—	—	—	13	68	8,2	Völlig regelm. gl.	—
		—	—	—	—	14	67	7,75[6-2]	do.	13 Min. 26 Sec. Einschalten des 2. Recipienten, der versehentlich nicht unter Druck gesetzt war. Sinken der Curve.[3]
9 U.15 Min.		—	—	—	32,1	**15**	[62]	[5,75]	do.	

1) Die erste grosse Zahl ist wohl dadurch zu erklären, dass bei dem vorhergehenden Stillstande eine Stauung der Speiseflüssigkeit im Herzen eingetreten war, die nun beseitigt wurde.

2) Die Zahl der Contractionen und die Höhe der Curve ist stets in solchen Perioden bestimmt, in denen die Herzthätigkeit gleichmässig und regelmässig war. Falls die Herzaction nicht mindestens eine Viertelminute regelmässig und gleichmässig war, sind Frequenzzahlen für die betr. Minute nicht berechnet worden; in solchen Fällen ist statt dessen ein Fragezeichen gesetzt. Vorübergehende Unregelmässigkeiten und Ungleichheiten, Extrasystolen u. s. w., sind unter „Beschaffenheit" und in den Bemerkungen erwähnt.

3) Die durch dies Versehen beeinflussten Zahlen sind in Klammern gesetzt.

Zeit	Durchflussmengen ccm	Druck Manom. I mm Hg	Druck Manom. II mm Hg	Temperatur Wasserbad	Temperatur Blut beim Einströmen	Minuten	Herzthätigkeit: Frequenz p. Min.	Herzthätigkeit: Höhe der Curve mm	Herzthätigkeit: Beschaffenheit	Bemerkungen
9 U. 15 Min.	75	—	—	35,4	—	15	[54]	[5,0]	Völlig regelm. gl.	—
		110	—	—	—	16	[60]	[4,0][3])	1/4 regelm., dann unregelm.	16 Min. 15 Sec. Der Recipient wird unter Druck gesetzt
						17				
		—	—	—	—	18	?	6,0—7,0	Unregelmässig	—
		—	100	—	—	19	67	6,0	3/4 regelm. gl.	—
9 U. 20 Min.		—	—	37,6	35,0	**20**	66	6,0	do.	—
	45	—	—	—	—	21	62	6,0	Völlig regelm. gl.	9 Uhr 20 Min. 30 Sec. bis 9 Uhr 23 Min. Trommelwechsel
		—	—	—	—	22	—	—	—	
		—	—	—	—	23	—	—	—	
		—	100	—	35,0	24	63	5,6	Völlig regelm. gl.	—
9 U. 25 Min.		—	—	—	—	**25**	60	5,1	do.	—
	40	—	—	—	—	26	59	5,1	do.	—
		—	—	—	—	27	57	5,1	do.	—
		—	—	—	—	28	54	5,1	do.	—
		—	—	—	—	29	54	5,1	do.	—
9 U. 30 Min.		—	—	—	—	**30**	60	5,0	do.	—
	50	110	105	—	35,5	31	64	5,5	do.	31 Min. Recipient gewechselt
		—	—	—	—	32	69	5,5	do.	—
		—	—	40,0	—	33	71	5,5	do.	—
		—	—	—	—	34	76	5,2	do.	34 Min. Zum Wasserbade wird heisses Wasser hinzugesetzt
9 U. 35 Min.		—	—	—	36,5	**35**	73	5,5	do.	
	65	—	—	—	—	36	66	5,5	do.	—
		—	—	—	37,0	37	69	6,0	do.	—
		—	—	—	—	38	73	5,8	do.	—
		—	—	—	—	39	71	5,8	do.	—
9 U. 40 Min.		—	—	—	37,3	**40**	71	5,8	do.	—
	80	—	—	—	—	41	73	5,8	Regelm. gl.	9 Uhr 40 Min. 35 Sec. bis 9 Uhr 42 Min. 5 Sec. Trommelwechsel
		—	—	—	38,0	42	—	—	—	
		115	100	—	—	43	78	5,4	Regelm. gl.	
		—	—	—	—	44	78	5,25	do.	—
9 U. 45 Min.		—	—	42,5	—	**45**	76	5,1	do.	—
	70 (s. Bem.)	—	—	—	38,0	46	74	5,0	do.	—
		—	100	42.6	—	47	68	5,0	do.	47 Min. Zur Beschleunig. d. Erwärmung wird d. Metallpfropf. d. Kanüle einen Augenblick gelüftet; ca. 10 ccm Blut fliessen in das Messgefäss
		—	—	—	—	48	68	5,0	do.	
		—	—	—	—	49	69	4,9	do.	
9 U. 50 Min.		115	100	42	38.0	**50**	77	4,8	do.	50 Min. Nochmalig. Lüften des Pfropfens. Das durchgefloss. Blut, ca. 30 ccm, wurde beseit.
	50	—	—	—	—	51	83	4,7	do.	
		—	—	—	38,6	52	80	4,5	Theilw. unregelm. ungl.	
		—	—	—	38.0	53	70	4,25	Fast regelm. gl.	Temp. sinkt schnell. Wasserbad theilweise entleert
		—	—	—	37,0	54	66	4,0	Regelm. gleich	
9 U. 55 Min.		—	—	—	—	**55**	70	4,2	Fast regelm. gl.	Wasserbad wird aufgefüllt. Kurze Lockerung eines Hahnes. Etwas Blut tritt in d. Wasserbad
	50	—	—	—	36,5	56	68	4,0	do.	
		110	90	—	—	57	62	3,6	Völlig regelm. gl.	
		—	—	45,0	36.5	58	60	3,3	do.	
		—	—	—		59	58	3,3	do.	—
		—	—	—		**60**	56	3,0	do.	9 Uhr 59 Min. 40 Sec. Trommelwechsel.

Zeit	Durchflussmengen ccm	Druck mm Hg Manom. I	Druck mm Hg Manom. II	Temperatur Wasserbad	Temperatur Blut beim Einströmen	Minuten	Herzthätigkeit Frequenz p. Min.	Herzthätigkeit Höhe der Curve mm	Herzthätigkeit Beschaffenheit	Bemerkungen
10 Uhr						0				
		—	—	—	—	1	—	—	—	—
		—	—	—	—	2	—	—	Flimmern	10 Uhr 1 Min. 30 Sec. Das Herz geräth in Flimmern bei rhythm. Fortarbeit. d. Vorhöfe
	30	—	—	—	—	3	—	—	—	10 Uhr 2 Min. Zufluss abgestellt. Druck in 2 Manomet. sinkt langsam
		—	—	—	—	4	—	—	—	—
10 U. 5 M.		—	—	—	—	**5**	—	—	—	Das Flimmern nimmt langsam ab.
	1½ Zufluss gesperrt	—	—	—	—	6	—	—	—	—
		—	—	—	—	7	—	—	—	—
		—	—	—	—	8	—	—	—	Flimmern noch eben sichtbar. Contractionen der Vorhöfe inzwischen erloschen
		—	—	—	—	9	—	—	—	
10 U. 10 M.		—	—	—	—	**10**	—	—	—	
		—	—	—	—	11	—	—	—	Herz steht still. Vorsichtiges Anstellen des Zuflusses
		—	80	—	—	12	—	—	—	
		—	—	—	—	13	—	—	—	Bald beginnt wiederum Wogen. Neues Abstellen
	20	—	—	—	—	14	—	—	—	
10 U. 15 M.		—	—	—	—	**15**	—	—	—	—
		—	—	—	—	16	—	—	—	—
		—	—	—	—	17	—	—	—	—
		—	—	—	—	18	—	—	—	—
		—	—	—	—	19	—	—	—	—
10 U. 20 M.		—	—	—	—	**20**	—	—	—	—
	Zufluss gesperrt	—	—	—	—	21	—	—	—	—
		—	—	—	—	22	—	—	—	—
		—	—	—	—	23	—	—	—	—
		—	—	—	—	24	—	—	—	—
10 U. 25 M.		—	—	—	—	**25**	—	—	—	—
		—	—	—	—	26	—	—	—	Herz steht still, nicht in Starre
		—	—	—	—	27	—	—	—	—
		—	—	—	—	28	—	—	—	28 Min. Umschaltung auf Blut + 5 mg Digitoxin. Langsamer Beginn des Zuflusses
	20	115	60	39	37,5	29	—	—	—	
10 U. 30 M.		—	—	—	—	**30**	—	—	—	
		—	95	—	—	31	—	—	—	30 Min. 30 Sec. Zufluss vermehrt
		—	—	—	—	32	12	2,2	Fast regelm. gl.	Contractionen beginnen wieder
	75	—	85	—	37,1	33	20	2,2	do.	—
		115	—	39	—	34	22	2,2	Theilw. unregelm.	—
10 U. 35 M.		—	—	—	—	**35**	35	2,1	Regelm. gl.	—
		—	—	—	—	36	40	2,4	do.	36 Min. Umstellung auf digitoxinfreies Blut. Die Vorhöfe und d. Kammern arbeiten durchaus coordinirt zusammen
		—	—	—	—	37	42	2.7	Zur Hälfte regelm. gl., andere Hälfte unregelm.	
	70	—	—	—	—	38	[45]	[2—4,5]	Unregelmässige Gruppenbildung	
		—	—	—	—	39	52	3,5	½ unregelmässig, 2. Hälfte regelm. gleich	
10 U. 40 M.		—	100	—	35,6	**40**	58	3,4	Regelm. gleich	

Zeit	Durchflussmengen ccm	Druck Manom. I mm Hg	Druck Manom. II mm Hg	Temperatur Wasserbad	Temperatur Blut beim Einströmen	Minuten	Herzthätigkeit Frequenz p. Min.	Herzthätigkeit Höhe der Curve mm	Herzthätigkeit Beschaffenheit	Bemerkungen
10 U. 40 M.						40				
		—	—	—	—	41	58	3,2	½ regelm. gleich	—
		—	—	—	—	42	60	2,8	Fast regelm. gl.	—
	45	—	—	—	—	43	64	2,6	Regelm. gleich	—
		—	—	—	—	44	67	2,0	do.	—
10 U. 45 M.		—	—	—	—	45	66	1,5	do.	—
		—	—	—	—	46	58	1,5	do.	46 Min. 4 Sec. Kalter Metallarm (durchflossen v. Eiswasser) am l. Vorhof angelegt
		—	—	—	—	47	57	1,1	do.	
	35	—	—	—	—	48	57	1,0	do.	47 Min. 37 Sec. Umschaltung auf heiss, 50°
		—	—	—	—	49	57	0,8	Regelm. gl., bis 48 Min. 47 S., von da an unregelm.	
10 U. 50 M.		—	—	—	—	50	[25]	0,5—1,5	Unregelm. ungl.	Vorsetzen der Glasplatte
		—	—	39	32	51	[22]	0,5—1,5	do.	—
	30	—	—	—	—	52	[22]	0,5—1,5	do.	—
		—	—	—	—	53	20	1—1,5	Fast regelm. gl.	—
		—	—	—	—	54	[ca. 20]	1,0	do.	53 Min. 15 Sec. Trommelwechsel bis 55 Min. 25 Sec.
10 U. 55 M.		—	—	—	—	55	—	—	—	
		115	100	39	34	56	[ca. 12]	1,0	Unregelm., fast gl.	—
		—	—	—	—	57	12	1,0	Unregelm. gleich	56 Min. 56 Sec. Erneutes Umstellen auf Digitoxin-Blut. Stockender Abfluss
	30	—	—	—	—	58	[2]	1,0	Gleich, 57 M. 6 Sec. beginnt Stillstand d. Herzens, der bis 11 U. 0 M. 7 Sec. andauert	
		—	—	—	—	59	0	—		
		—	—	—	—	60	0	—		—
11 Uhr										
		—	—	39,6	36	1	16	0,8	Zuerst unregelm., dann regelm. gl.	—
	25	—	—	—	—	2	19	0,8	Regelm. gleich	—
		—	—	—	—	3	19	0,6	do.	—
		—	—	—	—	4	[11]	0,5	½ Min. regelm. gl. (9 Schläge)	3 Min. 40 Sek. Stillstand des Herzens in Systole
11 U. 5 M.		115	95	39,6	36,6	5	0	0	—	—
		—	—	—	—	6	—	—	Stillstand	—
	30	—	—	—	—	7	—	—	—	—
		—	—	—	—	8	—	—	—	—
		—	—	—	—	9	—	—	—	—
11 U. 10 M.		—	—	—	—	10	—	—	—	—
		—	—	—	—	11	—	—	—	—
	70 (s. Bem.)	—	—	—	—	12	—	—	Stillstand	—
		—	—	—	—	13	—	—	—	Ueberfliessenlassen von ca. 2 Esslöffel Blut, um das Digitoxin schneller in d. Herz zu bringen
		115	90	—	—	14	—	—	—	
11 U. 15 M.		—	—	—	—	15	—	—	—	
		—	—	—	—	16	—	—	—	—
		—	—	—	—	17	—	—	Stillstand	—
	30	—	—	—	—	18	—	—	—	—
		—	—	—	—	19	—	—	—	—
		110 bis 115	95 bis 100	39,2	37,6	20	—	—	—	—
11 U. 20 M.										
		—	—	—	—	21	—	—	—	—
11 U. 22 M.		—	—	—	—	22	—	—	—	Das Herz bleibt in systol. Starre stehen; der Versuch wird abgebrochen

einzelne riesige Ausschläge bis 27 mm. Auch die Contractionsstärke[1]) steigt deutlich in Folge der Druckerhöhung. Während der der Drucksteigerung vorangehenden sog. Normalperiode tritt eine langsame Abnahme der Contractionsstärke hervor, in so fern als die Höhe der Curve von 9 mm im Verlaufe von 10 Minuten auf 7 mm herabging. Sie stieg dann unter der Einwirkung der Druckerhöhung und des vermehrten Zuflusses wieder auf 7,5, nach weiterer Erhöhung sogar auf 8 und 8,2 mm, wenn auch unter Schwankungen, während bei Fortdauer des ursprünglichen Druckes zweifellos eine weitere Abnahme unter 7,0 mm zu erwarten gewesen wäre. Diese Abnahme trat schliesslich, nachdem die Wirkung der Druckerhöhung sich erschöpft hatte, trotz Fortdauer des hohen Druckes ein, wie ja meistens beim Langendorff'schen Präparat die Contractionsstärke und die Durchflussmengen bei gleich bleibendem Druck langsam abzunehmen pflegen.

2. Einfluss der Temperaturerhöhung auf die Herzthätigkeit. (Siehe die Curvenstücke Fig. 2.) Zunächst wurde, um die etwaige Nachwirkung der bei Umschaltung der Recipienten vorgekommenen Druckschwankung (siehe Anmerkung 3 zur Tabelle) vorübergehen zu lassen, eine längere Normalperiode — etwa von 9 Uhr 20 Min. bis 9 Uhr 30 Min. — eingefügt; die Herzthätigkeit während derselben war durchaus regelmässig, die Frequenz schwankte zwischen 54 und 60. Die Contractionsstärke war ebenfalls durchaus regelmässig, da die Curvenhöhe nur zwischen 5,1 und 6,0 mm schwankte. Nun wurde die Temperatur der Speisungsflüssigkeit langsam erhöht. Um ein Flimmern des Herzens zu verhüten, gingen wir möglichst vorsichtig vor; dass die Temperatursteigerung trotzdem etwas sprungweise erfolgte, war bei den immerhin doch mangelhaften Behelfen unseres improvisirten Laboratoriums unvermeidlich. Von 9 Uhr 30 Min., wo die Temperatur der Speisungsflüssigkeit 35,5° betrug, wurde sie bis 9 Uhr 51 Min. 30 Sek. auf 38,6° gesteigert. Sehr deutlich war die Einwirkung auf die Durchflussmenge, die ohne Druckerhöhung von 50 auf 80 ccm in 5 Minuten stieg, ebenso die Einwirkung auf die Frequenz der Herzthätigkeit, die vor dem Einsetzen der Temperaturerhöhung 60—64 betragen hatte und auf der Höhe derselben sich (9 Uhr 50 bis 51 Min.) auf 83 bei völlig erhaltener Regelmässigkeit hob. Es ist sehr auffallend, aber vielleicht nur zufällig, dass diese Frequenz ungefähr den Pulszahlen entspricht, die am lebenden Menschen mit entsprechend erhöhter Temperatur gewöhnlich beobachtet werden. Eine Einwirkung der Temperaturerhöhung auf die Contractionsgrösse ist nicht nachweisbar gewesen; höchstens für den Beginn der Steigerung lässt sich eine kleine Erhöhung der Ausschläge von 5 auf 6 mm erkennen, die im weiteren Verlauf auf 5 mm zurückgehen und im Augenblicke der höchsten Beschleunigung (9 Uhr 50 Min. 51 Sek.) nur 4,7 mm betragen.

---

1) Nach Gottlieb und Magnus, l. c. S. 41, 59 ist es gestattet, aus Veränderungen der Höhe der mittels Ventrikelballon und Marey'schem Tambour gewonnenen „combinirten Druck- und Volumcurven" auf entsprechende Veränderungen der Herzarbeit zu schliessen.

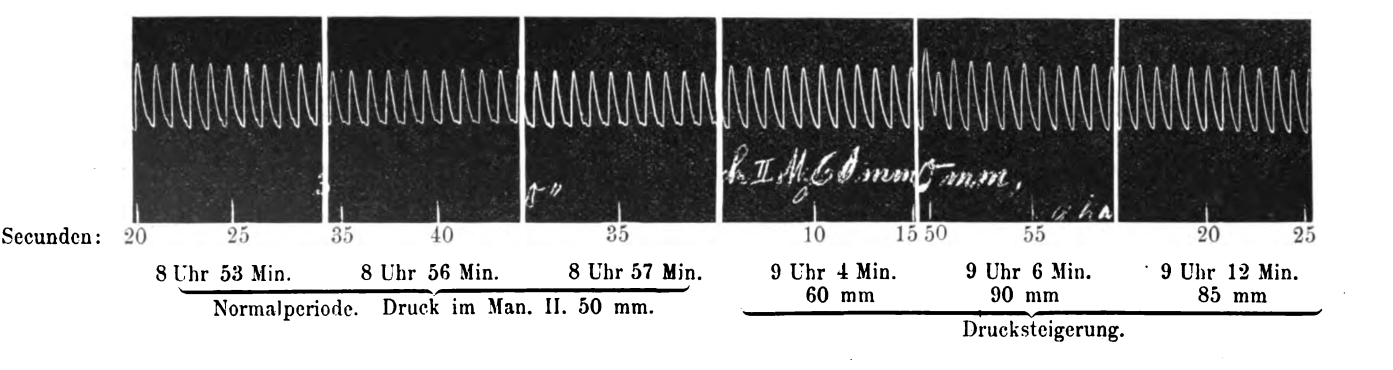
Schon in seiner zweiten Publication von 1897 (Pflüger's Archiv. Bd. 66. S. 355) weist Langendorff darauf hin, dass das Optimum der Contractionsstärke des Säugethierherzens bei einer unter der normalen Blutwärme liegenden Temperatur der Speisungsflüssigkeit beobachtet werde, und dass bei sehr niedrigen und sehr hohen Temperaturen die Pulse klein werden. Jedenfalls kann unsere Beobachtung zur Entscheidung der Frage, ob die Kraft der einzelnen Contractionen des menschlichen Herzens bei gewissen Fiebergraden eine Steigerung erfährt oder nicht, wenig beitragen, da der Einfluss der allmälig zunehmenden Ermüdung unseres Herzens, das bald darauf in's Flimmern gerieth, nicht genau bewerthet werden kann. Dass die Gesammtarbeit des Herzens im Fieber steigt, geht auch aus unserem Versuche hervor, da bei erhöhter Temperatur sehr viel zahlreichere Contractionen von annähernd gleicher Stärke geleistet werden, als bei niedriger Temperatur. Wir bemerken noch, dass unser Versuch zwar nur über die Temperatur der Speisungsflüssigkeit bestimmte Daten giebt, dass aber auch die Temperatur des das Herz umgebenden Luftraumes gleichzeitig unter dem Einflusse des denselben auf 3 Seiten umgebenden Wasserbades gestiegen sein muss, da die Wassertemperatur des letzteren von 37,6 auf 42,6 erhöht wurde.

3. Im Anschluss an die beschriebenen Versuche der Temperaturerhöhung traten sofort kleine Unregelmässigkeiten der Herzaction auf, die bald vorübergingen. Obwohl nun die Temperatur der Speisungsflüssigkeit schnell hinunterging und die Action zunächst wieder regelmässig wurde, trat doch unvermittelt um 10 Uhr 1 Min. 30 Sek. Flimmern des Herzens ein. Es ist an sich von Interesse und für künftige Versuche wichtig, dass das menschliche Herz anscheinend leicht in Flimmern verfällt, auch wenn man die Frage völlig ausser Betracht lässt, ob das Flimmern im lebenden Organismus bei bestimmten krankhaften Zuständen des Herzens (z. B. bei Embolie und Thrombose der Kranzarterien, bei Adams-Stokes'schem Symptomencomplex, bei anatomisch ungenügend erklärten Fällen von Herztod) vorkommt oder nicht. Dass die Vorhöfe ihre rhythmische Thätigkeit einige Zeit während des Flimmerns der Ventrikel fortsetzen, ist eine Beobachtung, die wir auch an thierischen Herzen nicht selten gemacht haben; in der Literatur hat sie u. W. bisher keine Erwähnung gefunden. Im weiteren Verlaufe des Flimmerns erloschen die Contractionen der Vorhöfe gänzlich.

Das von Langendorff angegebene Mittel zur Beseitigung des Wogens, die Abstellung des Zuflusses, wurde auch von uns angewandt und führte zu einem allmäligen Abnehmen und Verschwinden des Flimmerns. Nach 10 Minuten wurde vorsichtig der Zufluss wieder eingestellt, das Wogen begann jedoch auf's Neue. Erst 26 Minuten nach Beginn hatte sich das Herz so weit beruhigt, dass nun wieder Blut eingeleitet werden konnte, worauf die geregelte Thätigkeit des Herzens sich allmälig wieder herstellte, wenn sie auch zunächst weit weniger energisch blieb als vor dem Flimmern.

4. Einwirkung von Digitoxin auf die Herzthätigkeit. Um der Wiederkehr des Flimmerns vorzubeugen, daneben aber auch, um die

Fig. 1. Einfluss der Steigerung des Zuflussdruckes auf die Thätigkeit des isolirten überlebenden menschlichen Herzens.

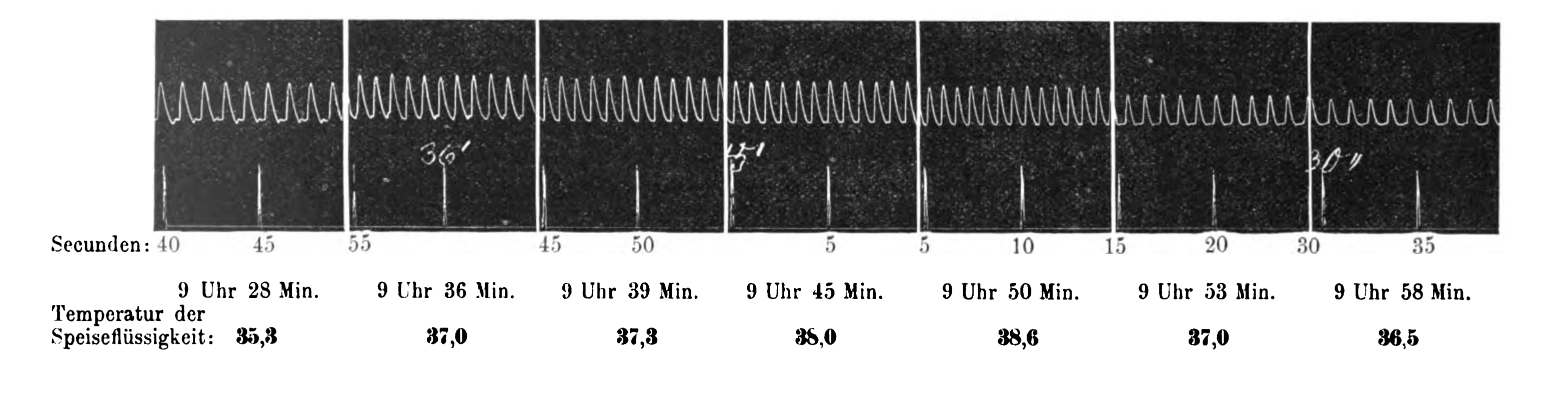


Secunden: 20 25 | 35 40 | 35 | 10 15 | 50 55 | 20 25

8 Uhr 53 Min. | 8 Uhr 56 Min. | 8 Uhr 57 Min. | 9 Uhr 4 Min. 60 mm | 9 Uhr 6 Min. 90 mm | 9 Uhr 12 Min. 85 mm

Normalperiode. Druck im Man. II. 50 mm. | Drucksteigerung.

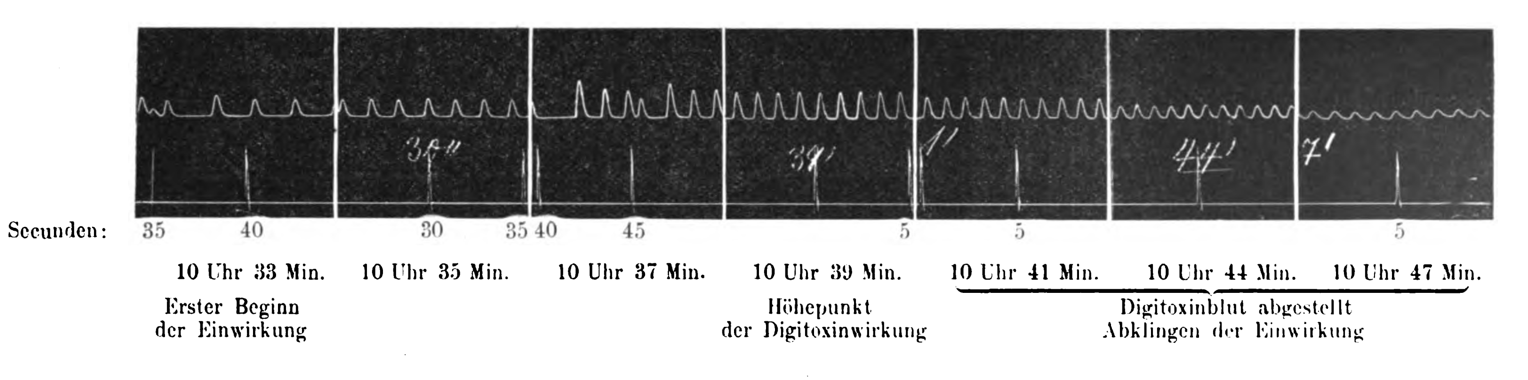
Fig. 2. Einfluss der Temperaturerhöhung auf die Thätigkeit des isolirten überlebenden menschlichen Herzens.



Secunden: 40 45 | 55 | 45 50 | 5 | 5 10 | 15 20 | 30 35

	9 Uhr 28 Min.	9 Uhr 36 Min.	9 Uhr 39 Min.	9 Uhr 45 Min.	9 Uhr 50 Min.	9 Uhr 53 Min.	9 Uhr 58 Min.
Temperatur der Speiseflüssigkeit:	**35,3**	**37,0**	**37,3**	**38,0**	**38,6**	**37,0**	**36,5**

Fig. 3. Einwirkung von Digitoxin auf die Thätigkeit des isolirten überlebenden menschlichen Herzens.



Bemerkung zu den Figuren: Die mitgetheilten Curven sind durch photographische Reproduction von Stücken der Originalcurven gewonnen. Die Vergrösserung erfolgte bei allen Stücken genau in dem gleichen Verhältniss. Jeder eine Periode der Herzthätigkeit darstellende Abschnitt der Curven bezieht sich auf einen Zeitraum von 10 Secunden.

pharmakologische Einwirkung des Medicaments auf die Herzthätigkeit zu erproben, wurde nunmehr Blut zur Zuleitung verwandt, in welchem 5 mg Digitoxin Merck durch Zusatz einer entsprechenden Menge frisch bereiteter Petit'scher Lösung enthalten waren. Die Menge der Blutverdünnung, in welcher diese Dosis gelöst war, betrug etwa $^1/_2$—$^2/_3$ Liter. Da sich in dem Röhrensystem zwischen dem Recipienten und dem Herzen etwa 50 ccm digitoxinfreien Blutes befanden, die nach der Umschaltung zunächst noch das Herz passirten, so ist der Beginn des Digitoxineintrittes keinesfalls vor 10 Uhr 32 Minuten anzunehmen. Ebenso hat, als 10 Uhr 36 Minuten das Digitoxinblut abgestellt und Normalblut eingeleitet wurde, das in dem Röhrensystem befindliche Digitoxinblut in der oben angegebenen Menge zunächst das Herz noch passirt, so dass das Herz nach Maassgabe der beobachteten Durchflussgeschwindigkeiten etwa bis 10 Uhr 39 Minuten noch Digitoxinblut erhalten hat. Die zur Einwirkung gelangte Digitoxinmenge lässt sich somit auf ungefähr 1 mg schätzen, da etwas über 100 ccm der digitoxinhaltigen Speiseflüssigkeit das Herz passirt haben.

Trotz der nach Sachlage unvermeidlichen, recht erheblichen Ungenauigkeit, die unserem Digitoxinversuch in quantitativer Richtung anhaftet, ist das qualitative Ergebniss sehr bemerkenswerth. Auch nach Wiederherstellung normaler, ja gesteigerter Zuflussmengen blieb die Herzarbeit nach dem Flimmern zunächst eine sehr bescheidene — 19 nicht regelmässige Contractionen von einer nur 2 mm betragenden Höhe. Dann aber setzt die Digitoxinwirkung ein; die Frequenz erhebt sich alsbald auf 40 Contractionen, die Stärke der Contractionen bessert sich augenfällig und erreicht, wenn man eine von 36 Min. 30 Sek. bis 38 Min. 30 Sek. dauernde Periode unregelmässiger, aber kräftiger Herzthätigkeit ausser Betracht lässt, in der Folge sogar die Höhe von 3,5 mm bei 64 Contractionen. Die regulirende und die Contractionsstärke erhöhende Wirkung des Digitoxins, die Gottlieb und Magnus am isolirten Säugethierherzen so exact festgestellt haben, zeigt sich dann in ausgesprochener Weise in der an die Digitoxingabe sich anschliessenden Periode. Die völlig regelmässige Herzaction überdauert die Zeit der Digitoxinverabreichung um ca. 10 Minuten; während dieser Zeit geht die Contractionsstärke allerdings allmälig zurück, von 3,5 auf 1 mm. Ob die bald darauf beginnende und etwa $^1/_2$ Stunde nach Eintritt des Digitoxins vollständig ausgebildete systolische Starre ebenfalls durch das Mittel veranlasst oder doch beschleunigt ist, muss dahin gestellt bleiben. Nach Analogie der an Katzenherzen gemachten Beobachtungen erscheint die angewandte Dosis bei Berücksichtigung des Herzgewichtes[1]) zu klein, doch steht natürlich nichts der Vermuthung entgegen, dass die Empfindlichkeit des menschlichen Myocards gegen dies Gift erheblich grösser ist als die des thierischen. Auch das sehr schnelle Herabgehen der durch den Coronarkreislauf durchfliessenden Blutmenge trotz gleich bleibenden Druckes kann mit grosser Wahrscheinlichkeit als Digitoxinwirkung aufgefasst

1) Das Herz wog nach Formalinhärtung 145 g.

werden[1]); sie trat bereits von 10 Uhr 40 Sek. an eklatant in die Erscheinung, während die Herzthätigkeit sich noch auf ihrer grössten, nach dem Flimmern erreichten Höhe befand.

Die gerade bei pharmakologischen Experimenten in besonderem Maasse vorhandene Gefahr, einer Autosuggestion im Sinne des erwarteten Erfolges zum Opfer zu fallen, zwingt dazu, noch die Frage zu erörtern, ob die nach dem Flimmern beobachtete Kräftigung des Herzens und die Regulirung seiner Thätigkeit nicht auch spontan, d. h. ohne Mitwirkung des Digitoxins, hätte eintreten können. Völlig von der Hand zu weisen ist diese Möglichkeit nicht, die weit überwiegende Wahrscheinlichkeit spricht aber für eine Digitoxineinwirkung. Dass ein Herz, das bald nach der Herausnahme aus dem Thierkörper in Flimmern verfällt, sich nach einfacher Abstellung des Zuflusses ohne Anwendung von Chemikalien beruhigt und nachher noch lange regelmässig arbeitet, ist zwar nicht gerade häufig, aber doch in manchen Fällen sicher auch von uns beobachtet. Etwas Anderes ist es mit dem spät, eine oder mehrere Stunden nach der Herausnahme aus dem Thierkörper an einem ermüdeten Herzen eintretenden Wogen. Hier ist es uns bei unseren sehr zahlreichen an Katzenherzen angestellten Versuchen nie gelungen, nur durch das Langendorff-sche Mittel, das Abstellen des Zuflusses, des Flimmerns in so weit Herr zu werden, dass ganze Reihen völlig regelmässiger Contractionen folgten. Diese Wirkung trat nur ein unter Beihilfe von Medikamenten, von denen Kalium oder Adrenalin die wirksamsten sind, ein. Wenn daher bei unserem schon über 2 Stunden arbeitenden menschlichen Herzen eine so ausgezeichnete Regulirung nach Digitoxin eintrat, so muss zum Mindesten diese Wirkung mit so grosser Wahrscheinlichkeit, wie sie ein einzelner Versuch nur bieten kann, auf das Medicament als Ursache bezogen werden.

5. Zu spät, um noch zu Ende geführt zu werden, wurde ein Versuch unternommen, die von dem Einen[2]) von uns bearbeitete Frage, an welcher Stelle der Vorhöfe thermische Reize auf die Frequenz der Herzaction einwirken, auch am menschlichen Herzen zu prüfen. Adam hat in einer unter Leitung Langendorff's ausgeführten Versuchsreihe nachgewiesen, dass der Ursprungsort der automatischen Herzbewegung, zunächst der Vorhöfe, indirect in der Regel auch der Ventrikel, im rechten Vorhofe an einem zwischen der Einmündung der Hohlvenen belegenen Punkte gesucht werden muss. Hier angebrachte Wärmereize wirken sofort stark beschleunigend, Kältereize verlangsamend auf den Rhythmus der Herzthätigkeit. Dieselben Reize, auf andere Stellen der Vorhöfe applicirt, zeigen nicht die geringste Einwirkung. An dem Herzen der Wiese konnte nur die negative Seite dieser Beobachtungen in so fern controlirt werden, als ein am linken Vorhof 10 Uhr 46 Min. 4 Sek. applicirter Kältereiz eben so wenig die vollständig regelmässige

1) Gottlieb und Magnus a. a. O. S. 42; Loeb, Ueber die Beeinflussung des Coronarkreislaufs durch einige Gifte. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 51. S. 72. 1904.

2) Adam, Ueber den Ursprung der Automatie der Herzbewegung. Münchener med. Wochenschr. 1905. S. 1749.



Herzthätigkeit beeinflusste wie ein 10 Uhr 47 Min. 37 Sek. an derselben Stelle angebrachter Wärmereiz. Bald darauf wurde die Herzthätigkeit so schwach und unregelmässig, dass von einer Prüfung des rechten Vorhofs, die eine Aenderung der Schreibvorrichtung und damit eine längere Abkühlung des Herzens nöthig gemacht hätte, zunächst unterlassen wurde; da das Herz sich nicht erholte, unterblieb die Vollendung des Experiments.

Die Ergebnisse unserer Beobachtungen sind, übersichtlich zusammengestellt, folgende:

1. Es gelingt, in einem Langendorff'schen Apparate von geeigneten Dimensionen das Herz des durch Enthauptung getödteten Menschen wieder zu beleben und mehrere Stunden in geregelter Thätigkeit zu erhalten;

2. Als Nährflüssigkeit ist die Ringer-Locke'sche Flüssigkeit brauchbar, ein noch geeigneteres Nährmedium aber ist defibrinirtes und verdünntes menschliches Blut, namentlich für längere Beobachtung.

3. Steigerung des Zuflussdruckes und die damit gegebene Vermehrung des Durchflusses bewirkt eine erhöhte Frequenz und eine Zunahme der Contractionsstärke der einzelnen Herzschläge, insgesammt also eine erhebliche Vermehrung der Herzarbeit.

4. Erhöhung der Temperatur der Nährflüssigkeit bewirkt auch ohne gleichzeitige Druckerhöhung eine Vermehrung des Durchflusses und eine Erhöhung der Schlagzahl; eine gleichzeitige Zunahme der Contractionsstärke der einzelnen Schläge war nicht nachweisbar.

5. Auch am menschlichen Herzen wurde echtes Flimmern beobachtet, das 2 Stunden nach Beginn des Versuchs ohne bestimmt nachweisbare Ursache eintrat und durch das Langendorff'sche Mittel, die Abstellung des Zuflusses, erst nach längerer Zeit (26 Minuten) beseitigt wurde.

6. Digitoxin wirkt auf das isolirte menschliche Herz qualitativ ebenso ein wie auf das des Säugethieres. Auch das ermüdete und durch Flimmern geschwächte Myocard wird durch das Mittel zu regelmässigen und kräftigen Contractionen wieder angeregt.

7. Wärme- und Kältereize, auf den linken Vorhof applicirt, beeinflussen die Frequenz der Herzaction nicht.

Das Gesammtergebniss unseres Versuchs lässt sich dahin zusammenfassen, dass sich in allen angeführten Punkten, so weit auf Grund eines einzelnen Versuchs zu urtheilen gestattet ist, eine vollkommene Uebereinstimmung des menschlichen Herzens mit dem der übrigen Säugethiere gezeigt hat.

XXXIII.

Aus der propaedeutischen Klinik in Prag.

Ueber atrioventriculäre Extrasystolen.

Von

Prof. **H. E. Hering** und Dr. **J. Rihl.**

(Hierzu Tafel XI u. XII.)

Einleitung.

Am 28. Februar dieses Jahres brachte Dr. A. Frank einen Patienten (D) auf die propaedeutische Klinik mit der Bitte, die Herzunregelmässigkeiten von D. zu analysiren.

Die Aufnahme des Arterien- und Venenpulses ergab eine Allorhythmie und zwar in der Form, dass ganz regelmässig nach zwei Systolen eine Extrasystole auftrat, welcher wieder zwei Systolen folgten u. s. w.

Da die zur Extrasystole gehörige Vorhofwelle a des Venenpulses vorzeitig war, konnte es sich nicht um eine ventriculäre Extrasystole handeln.

Bei der Ausmessung des Abstandes der durch die Vorhofextrasystole bewirkten Venenwelle a von dem Extrapulse der Arteria cubitalis cb liess sich feststellen, dass dieses Intervall a—cb kleiner war, als a—cb des vorausgehenden normalen Herzschlages, aber immerhin so gross, dass es sich nicht um eine Extrasystole des Ventrikels handeln konnte, welche rückläufig eine Vorhofextrasystole ausgelöst hätte.

Ohne die entsprechende experimentelle Erfahrung würde man auf Grund dieser Befunde die Extrasystole wohl für eine auriculäre gehalten haben; eine auriculäre kann es aber aus folgendem Grunde nicht sein.

Löst man bei einem spontan schlagenden Herzen eine auriculäre Extrasystole aus, so ist das Intervall A—V der Extrasystole (d. i. das Intervall zwischen der Extrasystole des Vorhofes A und der Extrasystole des Ventrikels V) niemals kleiner als das Intervall A—V des vorangehenden bezw. nachfolgenden Herzschlages; oft ist es viel mehr grösser und zwar umso grösser, je vorzeitiger die Vorhofextrasystole ist.

Da nun, wie erwähnt, a—cb der Extrasystole kleiner war als a—cb des vorangehenden Herzschlages, konnte es sich nicht um eine auriculäre Extrasystole handeln.

Es war somit eine auriculäre sowie eine ventriculäre bzw. retrograde Extrasystole ausgeschlossen.

Demnach blieb keine andere Möglichkeit übrig, als dass der Angriffspunkt der Extrasystole zwischen Vorhof und Kammer gelegen sein musste, oder, mit anderen Worten, eine atrioventriculäre Extrasystole vorlag.

Dieser Befund wurde in der am 10. März abgehaltenen Sitzung des Vereins Deutscher Aerzte in Prag mitgetheilt. In Band XXI, No. 14, S. 193, der Prager med. Wochenschrift findet sich über diese Mittheilung ein kurzes Autoreferat[1]).

Besprechung der vom Patienten D. gewonnenen Curven.

D. kam am 28. Februar, am 3., 10. und 17. März und am 16. Juni auf die propaedeutische Klinik zur Untersuchung und jedesmal wurden eine Anzahl Curven des Venenpulses und Cubitalpulses aufgenommen, wie es auf der propaedeutischen Klinik üblich ist.

Während am 28. Februar und 3. März die Curven continuirlich die Allorhythmie in Form einer atrioventriculären Bigeminie zeigten (siehe Fig. 1—3), wobei jeder Bigeminus von dem nächsten durch eine Normalperiode getrennt war, kam es am 10. März einige Zeit hindurch vor, dass der atrioventriculäre Bigeminus statt von einer, von zwei Normalperioden unterbrochen wurde, wie es Fig. 5 noch erkennen lässt.

Ausserdem wurde am 10. März beobachtet, dass der lange Zeit hindurch ganz regelmässige Puls drei Mal Unregelmässigkeiten von der Form ventriculärer Bigeminie zeigte, von denen der eine sich zwischen zwei atrioventriculäre Bigemini eingeschoben fand, ein zweiter vor einem atrioventriculären Bigeminus erschien (siehe Fig. 4) und ein dritter mitten unter den regelmässigen Pulsen auftrat, wie auch hier und da ein atrioventriculärer Bigeminus eine lange Reihe von normalen Herzschlägen unterbrach.

Am 17. März bestand regelmässige Herzaction, welche zwei Mal von einem atrioventriculären Bigeminus, ein Mal von einem ventriculären Bigeminus und ein Mal von einem ventriculären Trigeminus (siehe Fig. 7) unterbrochen wurde.

---

1) „Vortr. theilt weiterhin mit, dass er die Unregelmässigkeit des Herzens jenes Patienten, über welchen Dr. A. Frank in der No. 8 dieser Wochenschrift eine Mittheilung veröffentlicht hat, auf Wunsch von Dr. Frank analysirt hat. Die Unregelmässigkeiten bestehen in Extrasystolen. Das Besondere der Extrasystolen dieses Patienten ist ihr Ausgangsort, indem die Aufnahme des Venen- und Arterienpulses ergab, dass der Angriffspunkt der die Extrasystolen auslösenden Reize in der Atrioventriculargegend gelegen ist, daher Vortragender diese Unregelmässigkeit als atrioventriculäre Bigeminie bzw. Extrasystolen bezeichnet.

Die Diagnose dieser atrioventriculären Extrasystolen lässt sich nur durch Aufnahme des Venenpulses machen und geht daraus hervor, dass die Vorhofwelle a des Venenpulses vorzeitig ist und das Intervall zwischen der Vorhofwelle a und der Carotiswelle c kleiner ist als dort, wo keine Extrasystole auftritt, wobei a vor, gleichzeitig oder nach c kommen kann. (Erscheint in der Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie.)“ Die diesbezüglichen Curven wurden demonstrirt.



Am 16. Juni war die Herzaction vollständig regelmässig (siehe Fig. 8).

Vom 10. März an wurde zum Theil auch der Herzspitzenstoss, sei es mit dem Cubitalpuls, sei es mit dem Venenpuls aufgenommen; es fand sich aber unter diesen Curven nur ein Mal ein ventriculärer, aber kein atrioventriculärer Bigeminus.

So weit also unsere Beobachtungen gingen, zeigte D. anfangs eine atrioventriculäre Allorhythmie, welche im Laufe der Zeit einer immer mehr und mehr regelmässigen Herzaction Platz machte, bis schliesslich nur noch ganz selten ein atrioventriculärer oder ventriculärer Bigeminus auftrat.

Der Umstand, dass bei D. ausser atrioventriculären Bigemini auch ventriculäre beobachtet wurden, legte die Frage nahe, ob vielleicht diese ventriculären Extrasystolen auch atrioventriculäre wären. Diese Frage wird weiter unten ausführlich besprochen werden; erwähnt sei nur gleich, dass wir vorläufig diese Extrasystolen als ventriculäre bezeichnen.

Wie uns Dr. A. Frank mittheilte, starb Pat. am 27. September unter den Erscheinungen der Herzinsufficienz und eines acuten Lungenoedems.

Bezüglich der Krankengeschichte von D. verweisen wir auf die Mittheilung von Frank „Zur Frage der traumatischen Entstehung von Herzmuskelerkrankungen", Prager med. Wochenschr., 1905, No. 8; ferner auf eine Discussionsbemerkung von Frank in No. 12 der Prager med. Wochenschrift, 1905, S. 193.

Da Dr. Frank die weitere Krankengeschichte von D. und auch den pathologisch-anatomischen Befund in der Prager med. Wochenschrift noch publiciren wird und das Herz noch weiter mikroskopisch untersucht wird, werden wir auf diesen Fall später noch ein Mal zurückkommen.

Zur Differentialdiagnose zwischen atrioventriculären Extrasystolen einerseits und auriculären, retrograden sowie ventriculären Extrasystolen andererseits.

So relativ einfach, wie die Diagnose der atrioventriculären Extrasystole in unserem Falle entsprechend der in der Einleitung angeführten Umstände erscheint, wird sie durchaus nicht immer sein, selbst wenn wir die bestmögliche Curvenaufnahme voraussetzen.

Die Schwierigkeit der Diagnose einer atrioventriculären Extrasystole besteht vor Allem darin, dass letztere mit einer auriculären bezw. einer retrograden Extrasystole verwechselt werden kann.

Das Thierexperiment hat uns gelehrt, dass es Fälle giebt, in denen der Vorhof A und der Ventrikel V gleichzeitig schlagen können, oder V vor A oder A vor V in einem Intervall schlägt, das viel kleiner ist als das gewöhnliche Intervall A—V bei normaler Schlagfolge.

Alle diese Fälle lassen sich nicht gut anders erklären als durch die Annahme, dass hier der Ausgangspunkt der Herzthätigkeit in der Gegend der Atrioventriculargrenze gelegen ist, oder mit anderen Worten, dass die Ursprungsreize in diesen Fällen atrioventriculäre sind.

So wie es atrioventriculäre Ursprungsreize giebt, kann es auch atrioventriculäre Extrareize geben und je nachdem, wo ein solcher atrioventriculärer Extrareiz zwischen A und V seinen Angriffspunkt hat, kann bei der daraus resultirenden atrioventriculären Extrasystole A und V gleichzeitig schlagen, oder A vor V oder V vor A, wobei aber diese Intervalle immer kleiner sein werden, als das Intervall A—V des der atrioventriculären Extrasystole vorangehenden normalen Herzschlages.

Schon aus der Thatsache, dass bei atrioventriculären Extrasystolen A vor V bezw. V vor A schlagen kann, ist ersichtlich, dass die Möglichkeit zu einer Verwechslung mit einer auriculären Extrasystole (A vor V) bezw. mit einer retrograden Extrasystole (V vor A) gegeben ist.

I. A (bezw. a) vorzeitig.

Findet man eine Vorzeitigkeit der Vorhofwelle a[1]) in der Venenpulscurve, dann kommt es nur darauf an, ob man im Stande ist, aus der festzustellenden zeitlichen Beziehung von a zur Ventrikelsystole V bezw. zum Arterienpulse cb[2]) zu ersehen, ob eine auriculäre, retrograde oder atrioventriculäre Extrasystole vorliegt.

Zu diesem Behufe müssen wir der (experimentell oft beobachteten) Thatsache gedenken, dass bei den auriculären und retrograden Extrasystolen die Ueberleitungszeit vergrössert zu sein pflegt, d. h., sie ist grösser als die Ueberleitungszeit A—V des der Extrasystole vorausgehenden normalen Herzschlages, wenn die Extrasystole entsprechend vorzeitig ist.

Diese bei auriculären oder retrograden Extrasystolen vorkommende Verlängerung der Ueberleitungszeit wollen wir Extraüberleitungszeit ε nennen; sie hat bei der Analyse klinisch aufgenommener Curven noch nicht die entsprechende Berücksichtigung gefunden.

Es wäre dann also sowohl das Intervall a—V der auriculären als auch das Intervall V—a der retrograden Extrasystole um ε grösser als das Intervall a—V des der Extrasystole vorausgehenden normalen Herzschlages.

Gleichzeitig erinnern wir daran, dass der eine von uns 1902[3]) bei dem durch eine Extrasystole bewirkten Extrapulse die Extrapulsverspätung e fand; demgemäss ist bei einem Extrapulse das Intervall V—cb um e vergrössert.

Von ε und e ist zu sagen, dass sie sich bei Extrasystolen gleichsinnig ändern, d. h. beide mit der Grösse der Vorzeitigkeit der Extrasystole zu- bezw. abnehmen; ob sich bei dieser gleichsinnigen Aenderung ε und e proportional ändern oder nicht, wollen wir vorläufig dahingestellt sein lassen.

Um die auriculären und retrograden Extrasystolen mit den atrio-

---

1) Klinisch stellen wir die Vorhofwelle a fest; da die Vorhofcontraction A aber nur ein sehr kleines Zeittheilchen vor a kommt, wie die experimentellen Untersuchungen lehren, kann man sich auch immer an Stelle von a A gesetzt denken.

2) Wir wählen den Cubitalpuls cb statt den Carotispuls c, da sich cb besonders auch bezüglich seines Beginnes viel schärfer auszuprägen pflegt als c, welches ausserdem oft gar nicht in der Venenpulscurve zum Ausdruck kommt.

3) H. E. Hering, Ueber den Pulsus pseudo-alternans. Prager med. Wochenschrift. XXVII. April 1902. S. 7 d. Sep.-Abdr.



ventriculären in Vergleich zu setzen, wollen wir von dem Fall ausgehen, dass alle Extrasystolen dieselbe Vorzeitigkeit bei gleicher Herzschlagfrequenz aufweisen.

Entsprechend den eben gemachten Hinweisen wäre bei einer auriculären Extrasystole wegen ε das Intervall a—V, wegen e das Intervall V—cb vergrössert; da ε und e mit Bezug auf das Intervall a—cb sich summiren, ergibt sich bei der auriculären Extrasystole eine entsprechende Vergrösserung von a—cb gegenüber der Norm.

Auf Grund der bis jetzt vorliegenden experimentellen Untersuchungen ist anzunehmen, dass bei rückläufiger Schlagfolge das Intervall V—A unter im Uebrigen gleichen Umständen gleich ist dem Intervall A—V.

Bei einer retrograden Extrasystole ist wegen ε das Intervall V—a grösser als das Intervall a—V des vorangehenden normalen Herzschlages: wegen e ist V—cb vergrössert.

Bis hierher liegen die Verhältnisse principiell klar, aber jetzt beginnt die Schwierigkeit bei der Frage nach der zeitlichen Beziehung von cb zu a bei einer retrograden Extrasystole.

Um diese Frage allgemein beantworten zu können, müssten wir wissen, ob normaler Weise eine bestimmte Beziehung der Grösse a—V zur Grösse V—cb besteht.

Wir haben diesbezüglich an den uns zur Verfügung stehenden klinischen Curven eine Anzahl Messungen vorgenommen und gefunden, dass bei regelmässiger Herzthätigkeit a—V sowohl kleiner wie auch grösser sein kann als V—cb.

Da sich demnach keine allgemeine Regel über diese Grössenbeziehungen aufstellen lässt, bleibt nichts anderes übrig als in jedem speciellen Falle auf die Grösse a—V des der Extrasystole vorangehenden normalen Herzschlages Bezug zu nehmen.

Ist V—a der Extrasystole grösser als a—V des vorangehenden normalen Herzschlages, dann handelt es sich um eine retrograde Extrasystole. Um dies feststellen zu können, müssen wir also die Herzstosscurve aufnehmen; ohne diese lässt sich aus der Venenpulscurve und der Cubitaliscurve nicht mit Sicherheit entnehmen, ob es sich um eine retrograde oder um eine atrioventriculäre Extrasystole vom Typus V vor A handelt, worauf wir weiter unten zurückkommen.

Bei der atrioventriculären Extrasystole können wir 3 Typen unterscheiden: es schlägt A und V gleichzeitig, A vor V oder V vor A.

Die atrioventriculären Herzschläge bezw. Extrasystolen nehmen insofern eine besondere Stellung ein, als man bei ihnen von keiner Ueberleitungszeit und auch nicht von einer Extraüberleitungszeit sprechen kann. Wir wollen auf diesen Punkt hier nicht weiter eingehen, sondern nur daran fest halten, dass bei atrioventriculären Extrasystolen vom Typus A vor V der zeitliche Abstand A—V kleiner sein muss als A—V des vorangehenden normalen Herzschlages, und ebenso beim Typus V vor A der zeitliche Abstand V—A kleiner sein muss als A—V des vorangehenden normalen Herzschlages.

Bei der atrioventriculären Extrasystole vom Typus A gleichzeitig mit

V ist das Intervall a—cb wegen e vergrössert; beim Typus V vor A wie beim Typus A vor V kommt nun e ebenso in Betracht, es besteht aber hinsichtlich der zeitlichen Beziehung von a zu cb dieselbe Schwierigkeit wie bei den retrograden.

Auch hier bedürfen wir im Allgemeinen der Herzstosscurve zur Diagnose. Ist V—a der Extrasystole kleiner als a—V des vorangehenden normalen Herzschlages, dann ist es eine atrioventriculäre Extrasystole vom Typus V vor A; ist a—V der Extrasystole kleiner als a—V des vorausgehenden normalen Herzschlages, dann ist es eine atrioventriculäre Extrasystole vom Typus A vor V.

Aus dem bisher Erwähnten ergiebt sich demnach, dass wir im Allgemeinen der Herzstosscurve bedürfen, um eine retrograde von einer atrioventriculären (Typus V vor A) und eine atrioventriculäre (Typus A vor V) von einer auriculären Extrasystole zu unterscheiden.

Wir wollen nun noch einmal darauf zurückkommen, warum uns im Allgemeinen zu jener Entscheidung die Venenpuls- und Cubitaliscurve nicht genügt, oder mit anderen Worten, warum wir uns zu jener Unterscheidung nicht an die Beziehung von a zu cb halten können.

Wie schon angeführt, konnten wir eine bestimmte Beziehung der Grösse a—V zu der Grösse V—cb beim normalen Herzschlag verschiedener Menschen nicht feststellen; es ist klar, dass, wenn sich eine bestimmte Beziehung hätte ausfindig machen lassen, wir dadurch in die Lage gekommen wären, zu eruiren, ob V immer näher an a oder näher zu cb anzunehmen wäre, wodurch die Aufnahme des Herzspitzenstosses nicht immer nöthig gewesen wäre.

Man könnte glauben, es bedürfe nur der Feststellung von a—cb bezw. cb—a der Extrasystole und von a—cb des der Extrasystole vorangehenden Herzschlages.

Aber dies genügt in den meisten Fällen nicht.

Bei einer retrograden Extrasystole pflegt wegen ε V—a grösser zu sein als a—V des vorangehenden normalen Herzschlages; es muss wegen e V—cb der Extrasystole grösser sein als V—cb des vorangehenden normalen Herzschlages.

Wenn wir nun auch wissen, dass ε und e hinsichtlich der zeitlichen Beziehung von a und cb sich hier entgegen wirken, so sind uns doch die absoluten Grössen ε und e nicht bekannt, wenn wir nicht die Herzstosscurve aufnehmen, und wenn wir sie aufnehmen, bedürfen wir nicht der Kenntniss der eben besprochenen Grössen, weil wir aus der Beziehung von V zu a schon die Diagnose machen können.

Bei einer atrioventriculären Extrasystole vom Typus V vor A ist zwar immer der Abstand a—cb bezw. cb—a kleiner als a—cb des vorangehenden normalen Herzschlages, aber mehr wissen wir nicht, nicht einmal, ob für den speciellen Fall a vor cb oder hinter cb zu liegen kommt.

Bei atrioventriculären Extrasystolen vom Typus A vor V liesse sich denken, dass a—cb ebenso gross bezw. noch eine Kleinigkeit grösser wäre als a—cb des vorangehenden normalen Herzschlages, wenn die Verkleinerung von A—V der Extrasystole (gegenüber A—V des voran-

gehenden Herzschlages) compensirt oder übercompensirt würde durch e, so dass im letzteren Falle eine Aehnlichkeit mit einer auriculären Extrasystole entstehen könnte.

Wenn aber a—cb der Extrasystole kleiner ist als a—cb des vorausgehenden normalen Herzschlages, dann kann es keine auriculäre Extrasystole sein.

Dies trifft nun für unseren Fall D zu und zwar ist a—cb der Extrasystole deutlich kleiner als a—cb des vorangehenden normalen Herzschlages, aber doch nicht so klein, wie es bei einer retrograden sein müsste, wenn überhaupt bei einer retrograden es zu einem Intervall a—cb kommt.

Wir haben also bei unserem Falle das Glück, dass er gerade atrioventriculäre Extrasystolen jener Art zeigt, die sich auch ohne Aufnahme der Herzstosscurve diagnosticiren lassen.

II. A- (bezw. a-) Rhythmus erhalten.

Bei den sub I besprochenen Fällen haben wir immer angenommen, dass a vorzeitig ist. Vom theoretischen Standpunkte muss man aber auch an die Möglichkeit denken, dass die Vorzeitigkeit von a bei atrioventriculären und bei retrograden Extrasystolen in folgenden besonderen Fällen fehlen kann:

Bei den retrograden Extrasystolen müsste der vom Ventrikel kommende Leitungsreiz mit dem vom Ursprungsreiz ausgehenden Leitungsreiz entweder den Vorhof oder die Ueberleitungsfasern gleichzeitig in Erregung versetzen.

Im ersten Falle wäre a so zu sagen zum Theil, im zweiten Falle ganz normal.

Bei den atrioventriculären Extrasystolen müsste der atrioventriculäre Extrareiz mit dem normalen Ursprungsreiz den Vorhof gleichzeitig in Erregung versetzen oder es müsste der atrioventriculäre Extrareiz kurz vor dem Eintreffen des vom Vorhof kommenden Leitungsreizes auftreten; im ersten Falle wäre a zum Theil, im zweiten ganz normal.

Da es sich in diesen gedachten Fällen um ein wohl sehr seltenes zufälliges Zusammentreffen des Extrareizes mit dem Ursprungsreize handelt, würden wir bei ihnen gar nicht weiter verweilen, wenn sie nicht Anlass böten zu der Frage, wie man diese Extrasystolen vorkommenden Falles von ventriculären Extrasystolen unterscheiden könnte?

Darauf ist zu antworten, dass man diese von jenen an sich garnicht unterscheiden könnte.

Wenn dies so ist, wird man wohl fragen, ob es denn überhaupt ventriculäre Extrasystolen beim Menschen giebt?

Nun schon der Umstand, dass die eben erwähnten gedachten Fälle von atrioventriculären und retrograden Extrasystolen mit Fehlen der Vorzeitigkeit von a zweifellos, wenn überhaupt, nur sehr selten vorkommen werden, schliesst es fast aus, dass etwa keine der bisher als ventriculär gedeuteten Extrasystolen wirklich ventriculäre wären.

Dass es überhaupt ventriculäre Extrasystolen beim Menschen giebt, das beweisen die interpolirten Extrasystolen.

Betrachtet man z. B. Fig. 25 der Mittheilung von Pan[1]), dann sieht man, dass das Intervall zwischen der interpolirten Ventrikelextrasystole Vi und der folgenden normalen Welle a Vi—a soviel grösser ist als das Intervall a—V des vorangehenden normalen Herzschlages, dass Vi weder eine atrioventriculäre noch eine retrograde sein kann.

Da die oben erwähnten Fälle vorläufig nur gedachte sind und sich von ventriculären Extrasystolen vorkommenden Falles practisch nicht unterscheiden lassen würden, werden wir alle Extrasystolen, bei denen die Vorzeitigkeit von a fehlt und die wir bisher immer als ventriculäre Extrasystolen aufgefasst haben, auch weiterhin als solche auffassen, zumal in den gedachten Fällen eigentlich nur der Ventrikel, nicht aber der Vorhof extrasystolisch schlägt.

Dafür, dass die in unserem Falle sporadisch aufgetretenen ventriculären Extrasystolen auch atrioventriculäre sein könnten, spräche nur der Umstand, dass alle anderen Extrasystolen atrioventriculäre waren.

Ueber die Beziehung bisher veröffentlichter Curven auriculärer und retrograder Extrasystolen zu atrioventriculären.

In Anbetracht der im vorausgehenden Capitel ausführlich besprochenen Umstände, denen zufolge man auriculäre und retrograde Extrasystolen mit atrioventriculären verwechseln kann, lag es nahe, nachzusehen, ob dies nicht schon in der Literatur geschehen ist.

Pan[2]) hat bei 4 Patienten (Fall IX, X, XI und XIV) Extrasystolen als retrograde gedeutet. In Fall IX und XI wurde die Herzstosscurve mit aufgenommen. Die Ueberprüfung der Curven (und zwar nach dem Original) ergab, dass im Falle XI es sich um retrograde Extrasystolen handelt, weil V—a der Extrasystole deutlich grösser war als a—V des vorangehenden normalen Herzschlages. In Fall IX ist dieser Unterschied nicht so deutlich erkennbar, zumal der Beginn der a-Welle hier nicht sehr scharf ist, so dass man auch an eine atrioventriculäre Extrasystole vom Typus V vor a denken kann. Da im Fall X und XIV die Herzstosscurve fehlt, würden sich die als retrograde gedeuteten Extrasystolen auch als atrioventriculäre auffassen lassen. Die in Fall VIII und XIV als auriculäre gedeuteten Extrasystolen sind atrioventriculäre Extrasystolen vom Typus A vor V, da a—cb der Extrasystole kleiner ist als a—cb des ihr vorangehenden Herzschlages.

Die von Volhard[3]) als retrograd gedeutete Extrasystole lässt auch die Deutung einer atrioventriculären Extrasystole zu; ebenso der von D. Gerhardt[4]) abgebildete Fall.

---

1) O. Pan, Ueber das Verhalten des Venenpulses bei den durch Extrasystolen verursachten Unregelmässigkeiten des menschlichen Herzens. Zeitschr. f. experiment. Pathol u. Therap. Bd. 1.

2) l. c.

3) F. Volhard, Ueber ventriculäre Bigeminie ohne compensatorische Pause durch rückläufige Herzcontractionen. Zeitschr. f. klin. Med. 53. Bd.

4) D. Gerhardt, Beiträge zur Lehre von den Extrasystolen. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 82. 1905.

Bezüglich der zwei Fälle, die J. Mackenzie[1]) als Beispiele für gleichzeitige Contraction des Vorhofes und des Ventrikels anführt, aber als ventriculäre Extrasystolen mit rückläufig ausgelöster Vorhofcontraction auffasst, hat der eine von uns schon Seite 34 des I. Bandes dieser Zeitschrift in der Anmerkung gesagt, dass sie nicht beweisend sind.

Im April dieses Jahres hat J. Mackenzie[2]) über „The inception of the rhythm of the heart by the ventricle“ eine Mittheilung gemacht.

„The cause of ventricular Rhythm is due to Over-Excitability of the fibres joining auricle and ventricle“ ist die Ueberschrift eines Capitels. Wie hier, so ist auch aus seinen Ausführungen zu ersehen, dass er vielfach von „Ventricular Rhythm“ spricht, aber den Atrioventricularrhythmus meint. So spricht er auch von einer ventriculären Extrasystole auf Seite 39, meint aber eine atrioventriculäre. Sehen wir von dieser Unklarheit ab, so steht jedenfalls soviel fest, dass J. Mackenzie in den von ihm angeführten Fällen auch an die atrioventriculäre Schlagfolge bezw. Extrasystole gedacht hat. Beweisend sind jedoch alle seine Fälle nicht, was auf Grund unserer im vorigen Capitel gemachten Auseinandersetzungen wohl Jeder auch ohne Weiteres zugeben wird; seine Ausführungen enthalten aber auch ausserdem manches Unrichtige, worauf wir nur bezüglich der von J. Mackenzie als atrioventriculäre gedeuteten Extrasystolen (Fig. 2 S. 40) eingehen wollen.

M. hat selbst angegeben, dass zur Zeit der Extrasystole a nicht vorzeitig sei. Trotzdem fasst M. die Extrasystole nicht als ventriculare auf und zwar aus folgendem Grunde:

Bei dem der Extrasystole folgenden Herzschlag ist a—c kleiner als bei dem der Extrasystole vorausgehenden Herzschlag. Diese bekannte Thatsache deutet M. in der Weise, dass die kurz nach der Ventrikelcontraction auftretende Vorhofcontraction nicht auf die Ueberleitungsfasern übergegangen sei, die Ventrikelcontraction ihren Ursprung in den Ueberleitungsfasern genommen, der Reiz aber zu schwach war, um auf den Vorhof überzugehen.

Diese unbegründeten Annahmen hätte M. wohl nicht gemacht, wenn ihm die lang bekannte Thatsache geläufig gewesen wäre, dass bei ventriculären Extrasystolen das Intervall A—V des der Extrasystole folgenden Herzschlages kleiner ist als das Intervall A—V des der Extrasystole vorausgehenden Herzschlages, wie dies z. B. aus den Curven der experimentellen Mittheilungen vom Jahre 1900[3]) und 1904[4]) zu ersehen ist, und zwar ist dies um so ausgeprägter, je vorzeitiger die Ventrikelextrasystole ist.

Diese Verkleinerung des Intervalles A—V beruht nicht darauf, dass

---

1) J. Mackenzie, The inception of the rhythm of the heart by the ventricle. Brit. med. Journ. 1904.

2) J. Mackenzie, New methods of studying affections of the heart. Brit. med. Journ. March and April 1905.

3) H. E. Hering, Zur experimentellen Analyse der Unregelmässigkeiten des Herzschlages. Pflüger's Arch. Bd. 82.

4) J. Rihl, Experimentelle Analyse des Venenpulses bei den durch Extrasystolen verursachten Unregelmässigkeiten des Säugethierherzens. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie. Bd. 1.

die vom Vorhofe zur Zeit der ventriculären Extrasystole kommende Erregung auf die Ueberleitungsfasern nicht übergeht, sondern auf dem Umstande, dass die Latenzzeit der Ventrikelfasern während der Vergrösserung des Intervalles zwischen Ventrikelextracontraction und der folgenden Ventrikelcontraction für diese sich verkürzt hat.[1])

J. Mackenzie ist hier jedoch, auf Grund unzutreffender Ueberlegungen, zu derselben Meinung gekommen, die wir weiter oben erwähnt und besprochen haben, nämlich, dass sich eine atrioventriculäre Extrasystole denken liesse ohne Vorzeitigkeit von a. Gerade in dem Fall von Mackenzie in Fig. 2 ist übrigens c—a der Extrasystole nicht kürzer als a—c des vorangehenden Normalschlages, so dass der einzige stichhaltige Anhaltspunkt für die Annahme einer atrioventriculären Extrasystole in diesem Falle gerade fehlt.

Wie Pan atrioventriculäre als auriculäre angesehen hat, so auch Mackenzie; so enthält z. B. Fig. 264 und Fig. 266 seines Buches[2])

---

1) Anm.: Der umgekehrte Fall tritt ein bei interpolirten Extrasystolen, denn hier ist wegen Verkleinerung des Intervalles zwischen der eingeschobenen Ventrikelextracontraction und der folgenden Ventrikelcontraction das Intervall A—V für letztere viel grösser als das Intervall des der Extrasystole vorausgehenden Herzschlages, wie man diese in der ersten Mittheilung von Pan (Arch. f. klin. Med. Bd. 79. 1904) schon erwähnte Thatsache sehr hübsch, z. B. in Fig. 25 der zweiten Mittheilung von Pan (Zeitschr. f. experiment. Pathol. u. Ther. Bd. I. S. 57) sehen kann.

Die Annahme von Mackenzie, dass ein Reiz, welcher an den Ueberleitungsfasern angreift, zu schwach sein könnte, den Vorhof zu erregen, aber stark genug ist, den Ventrikel zur Contraction zu veranlassen, ist eine gänzlich willkürliche.

Ebenso ist die Annahme, dass die Vorhofcontraction, welche beiläufig in die Zeit der Ventrikelextracontraction fällt, die Ueberleitungsfasern nicht mit erregt, unbegründet.

M. meint S. 40, dass Engelmann's Erklärung der compensatorischen Pause bei Ventrikelextrasystolen einer Modification bedürfe; M. ist aber nicht bekannt, dass Engelmann diese von M. gewünschte Modification schon selbst vorgenommen hat, wobei es ganz interessant sein dürfte, drei Stellen aus drei Abhandlungen von Engelmann zu citiren.

Während E. 1895 S. 328 in Pflüger's Arch., Bd. 59, die compensatorische Pause dadurch erklärt, dass durch die Kammerextrasystole die Erregbarkeit der Kammer vorübergehend herabgesetzt ist, erklärt sie E. 1905 S. 35 (Festrede 2. Dec. 1903) durch die vorübergehend herabgesetzte Empfänglichkeit der Kammer- bezüglich der Blockfasern und 1903 S. 241 (Deutsche Klinik 104. Lieferung) nur durch die vorübergehende Herabsetzung der die Vorkammer und Kammer verbindenden Blockfasern. In dieser Abhandlung verweist E. auf seine 1895 gegebene Erklärung, sagt aber nicht, dass und warum er seine Erklärung geändert hat, was sehr wünschenswerth wäre, da so nicht zu verstehen ist, warum er von seiner ursprünglichen Erklärung abgegangen ist.

Beiläufig bemerkt, hat Mackenzie S. 39 der zuletzt citirten Abhandlung eine kurze historische Darstellung gegeben, welche den Eindruck erweckt, als habe er schon im Jahre 1894 von Extrasystolen gesprochen, während er damals zuerst die klinische Verwendung des Venenpulses zur Analyse der Pulsunregelmässigkeiten beim Menschen verwendet hat, aber letztere nicht auf Extrasystolen zurückführte.

2) J. Mackenzie, The study of the puls. March 1902.

unseres Erachtens nicht auriculäre, sondern atrioventriculäre Extrasystolen.

In dem am 18. Juli 1905 ausgegebenen 3. und 4. Heft des Engelmann'schen Archives haben J. Mackenzie und K. F. Wenckebach eine Mittheilung über „An der Atrioventriculargrenze ausgelöste Systolen beim Menschen“ veröffentlicht, die keine Curve und keine speciellen Anhaltspunkte für die Diagnose einer klinisch beobachteten atrioventriculären Extrasystole enthält. Die beiden Autoren glauben, auf Grund schon früher publicirter Curven von Mackenzie, das Vorkommen atrioventriculärer Extrasystolen beim Menschen constatiren zu können.

Bezüglich dieser Curven in Mackenzie's Abhandlung im Brit. med. Journal 1904 sagen die Autoren: „Mackenzie fand, dass bei dieser eigenthümlichen Art Systolen Kammer und Vorkammer zu gleicher Zeit in Contraction gerathen.“ Das ist zu viel gesagt, denn Mackenzie hat seine Curven wohl so gedeutet, aber diese Deutung durchaus nicht bewiesen, wie wir schon früher erwähnten, und zwar nicht nur wegen Fehlens der Herzstosscurve, sondern auch deswegen, weil Mackenzie nicht den für uns naheliegenden Einwand beseitigt hat, dass es sich in diesen Fällen nur um ventriculären Venenpuls handelt, womit in Ermangelung der auriculären Welle sich gar nichts Sicheres über die zeitliche Beziehung des Ventrikels zum Aurikel sagen lässt.

Die Schwierigkeit bezüglich des Fehlens der compensatorischen Pause, die die beiden Autoren als Grund gegen die Deutung Mackenzie's selbst anführen und die von Hering, Volhard u. A. nicht aufgehoben worden sein soll, verstehen wir leider nicht.

Einige Bemerkungen zur Anatomie und Physiologie des Atrioventricularbündels.

Wir haben oben die beim Thierexperiment beobachtete Thatsache erwähnt, dass A und V gleichzeitig, oder A vor V bezw. V vor A in einem Intervalle schlagen kann, das viel kleiner ist als das sonst zu beobachtende Intervall A—V, und dass diese Thatsache sich nicht anders erklären lässt als dadurch, dass der Ursprungsort des Reizes in der Gegend der Atrioventriculargrenze gelegen ist.

Bei der weiteren Besprechung haben wir angenommen, dass beim Typus A gleichzeitig mit V der Reiz in der Mitte zwischen A und V, beim Typus A vor V näher zu A und beim Typus V vor A näher zu V aufgetreten ist.

Diese Annahme liegt die Vorstellung zu Grunde, dass die Ueberleitungsfasern eine geringere Leitungsgeschwindigkeit besitzen als die Vorhof- und Ventrikelfasern, und dass sie die Erregung gegen den Vorhof und gegen den Ventrikel gleich langsam leiten.

Ob diese relativ einfache Vorstellung mit den thatsächlichen Verhältnissen übereinstimmt, ist noch gar nicht bekannt. Entsprechend der von L. Aschoff angeregten histologischen Untersuchungen von S. Ta-

wara[1]) über das Ueberleitungsbündel ist aber die histologische Grundlage jener Vorstellung nicht so einfach als sie bisher angenommen wurde.

Nach dem Bericht, welchen L. Aschoff[2]) über die Untersuchungen von S. Tawara zur Zeit der zweiten Tagung der Deutschen physiologischen Gesellschaft im Juni dieses Jahres gegeben hat, und bezugnehmend auf die Discussionsbemerkung lässt sich ein bestimmtes Muskelfasersystem nachweisen, welches Vorhöfe und Kammern miteinander verbindet. Es zerfällt in einen Vorhofsabschnitt (Vorhofsbündel) und einen Kammerabschnitt (Kammerbündel), zwischen welchen sich ein Knoten befindet, in welchen diese beiden Abschnitte ineinander übergehen.

Die Vorhofsmuskulatur geht continuirlich in das Vorhofbündel, dieses continuirlich in das Kammerbündel und dieses continuirlich in die Kammermusculatur über.

Wir hätten demnach, wie ich schon damals bemerkte, viererlei Muskelfasern zu unterscheiden, die aber continuirlich ineinander übergehen.

Die Erregung hätte so beim Uebergang vom Vorhof (A) zur Kammer (V) bezw. von V zu A drei Uebergangsstellen zu passiren.

Setzen wir den histologischen Befund als richtig voraus, dann ergeben sich daraus eine Anzahl neuer Fragen.

Wie liesse sich nun die Grösse der Ueberleitungszeit erklären?

Auf den ersten Blick schien es am einfachsten, die Ursache für die Grösse der Ueberleitungszeit in den Knoten zu verlegen, d. h. an die Uebergangsstelle des Vorhofs- und des Kammerbündels; dann brauchte man den Ueberleitungsfasern selbst keine geringere Leitungsgeschwindigkeit zuzuschreiben.

Verhielte es sich so, dann liesse sich aber das Zustandekommen der verschiedenen Typen der atrioventriculären Herzschläge vorläufig nicht verstehen.

Diejenigen Fasern, welche am meisten von dem Typus der Herzmuskelfasern abweichen, sind die Purkinje'schen Fasern. Aus diesen besteht das Kammerbündel. Wollte man nun in das Kammerbündel die Ursache der Grösse der Ueberleitungszeit verlegen, dann bestünde folgende Besonderheit. Das Kammerbündel spaltet sich in zwei Schenkel, welche nicht, wie bisher angegeben, alsbald in die Musculatur der Kammerscheidewand übertreten, sondern am Kammerseptum rechts und links abwärts verlaufen, um sich schliesslich an den Papillarmuskel und der Parietalwand in ein fein verzweigtes Muskelfasersystem aufzulösen, welches nichts anderes darstellt als die bekannten Purkinje'schen Fäden.

Es würden demnach die Purkinje'schen Fäden vom Knoten bis z. B. zu den Papillarmuskeln reichen. Die Ueberleitungsfasern würden

1) S. Tawara, Die Topographie und Histologie der Brückenfasern. Ein Beitrag zur Lehre von der Bedeutung der Purkinje'schen Fäden. Centralbl. f. Physiol. Bd. XIX. No. 3. 1905.

2) S. Centralbl. f. Physiologie. Bd. XIX. No. 10. 1905.

dann nicht nur bis zur Kammer, wie die übliche Vorstellung ist, sondern tief bis in die Kammer hineinreichen.

Wir wollen hier nicht weiter ausführen, dass diese eine Vorstellung auch nur unter bestimmten Voraussetzungen (gleichlange Purkinje'sche Fasern etc.) annehmbar wäre, sondern es genügt uns, darauf hingewiesen zu haben, dass wir uns bei Besprechung der atrioventriculären Extrasystole der neuen histologischen Befunde über das Ueberleitungsbündel wohl bewusst waren, uns aber vorläufig noch abwartend bezüglich der weiteren physiologischen Bedeutung dieser Befunde verhalten müssen.

Es scheint uns nicht überflüssig zu sein, noch darauf aufmerksam zu machen, dass eine atrioventriculäre Extrasystole als sporadische Extrasystole innerhalb eines sonst regelmässigen Herzrhythmus experimentell noch nicht beschrieben worden ist. (Siehe folgende Mittheilung.)

Atrioventriculäre Automatie ist beim Experiment schon öfters beobachtet worden. Ob es atrioventriculäre Automatie beim Menschen giebt, eine Frage, welche auch F. Kraus[1]) berührt hat, ist noch nicht festgestellt; bezweifeln möchten wir es nicht.

Fernerhin möchten wir bemerken, dass man atrioventriculäre Ursprungsreize und atrioventriculäre Extrareize nicht ohne Weiteres mit einander identificiren darf, wie dies in der Literatur schon geschehen ist.

Da eine bezügliche Erörterung hier zu weit führen würde, wird der eine von uns in einer nächsten Abhandlung auf die Aehnlichkeit bezw. Verschiedenheit zwischen Ursprungs- und Extrareiz zurückkommen.

Zusammenfassung.

Mit Hilfe des Venen- und Arterienpulses konnten beim Menschen atrioventriculäre Extrasystolen diagnosticirt werden. Die Diagnose beruht in diesem Falle auf der Thatsache, dass bei Vorzeitigkeit von a das Intervall a—cb (i. e. zwischen der Vorhofswelle a und der Cubitaliswelle cb) zur Zeit der Extrasystole kleiner ist als das Intervall a—cb des der Extrasystole vorangehenden normalen Herzschlages.

Es wird weiterhin die Differentialdiagnose zwischen atrioventriculären Extrasystolen einerseits und auriculären, retrograden, sowie ventriculären Extrasystolen andererseits ausführlich besprochen und darauf aufmerksam gemacht, dass klinisch aufgenommene Curven von atrioventriculären Extrasystolen schon veröffentlicht, aber nicht als solche gedeutet worden sind.

Erklärung der Figg. 1—8 auf Taf. XI und XII.

Von den Curven stellt die mit *v* bezeichnete die Curve des Venenpulses, die mit cb bezeichnete die Curve des Cubitalarterienpulses dar. Auf Fig. 6 ist auf der mit H bezeichneten Curve der Herzspitzenstoss verzeichnet.

Die Aufnahme der Curven erfolgte in der auf der propaedeutischen Klinik üb-

1) F. Kraus, Einiges über functionelle Herzdiagnostik. Deutsche med. Wochenschrift. 1905. No. 1, 2, 3. S. 13 u. 14 des Sep.-Abdr.



lichen Weise (s. H. E. Hering, Ueber continuirliche Herzbigeminie. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1904. Bd. 79. S. 178.).

Im Uebrigen bedeutet:

- a Vorhofwelle,
- a' vorzeitige Vorhofwelle,
- α Vorhofwelle, bedingt durch eine Vorhofsystole, die in Folge der an der Kammer aufgetretenen Extrasystole keine Kammersystole auslöst.
- vs Kammerstauungswelle,
- c Carotiswelle,
- c' vorzeitige Carotiswelle,
- cb Puls der Cubitalarterie,
- cb' vorzeitiger Puls der Cubitalarterie.

Fig. 1 (28. 2.). Allorhythmie, bedingt durch das Auftreten von einer atrioventriculären Extrasystole nach jedem zweiten Herzschlag. P. 108. Langsamer Gang der Schreibtrommel. (Blutdruck am Oberarm gemessen 120 mm Hg.)

Fig. 2 (28. 2.). Dieselbe Allorhythmie bei raschem Gang der Schreibtrommel.

Fig. 3 (3. 3.) zeigt dasselbe wie die vorhergehende Fig. P. 90.

Fig. 4 (10. 3.) zeigt neben atrioventriculärer Extrasystole auch eine ventriculäre. P. 88.

Fig. 5 (10. 3.). Allorhythmie, bedingt durch das Auftreten einer atrioventriculären Extrasystole nach jedem dritten Herzschlag. P. 80.

Fig. 6 (10. 3.). Ventriculäre Extrasystole. P. 81.

Fig. 7 (17. 3.) Ventriculärer Trigeminus. P. 94. (Venenpuls im Jugulum aufgenommen.)

Fig. 8 (16. 4.). Regelmässige Herzaction. P. 81. (Blutdruck am Oberarm gemessen 94 mm Hg.)

Nachtrag.

Der Zufall will es, dass wir einen zweiten Patienten zur Untersuchung erhielten, welcher, wie Patient D., einen Unfall erlitten hat und ebenfalls atrioventriculäre Extrasystolen aufweist und zwar von demselben Typus A vor V, wie Patient D.

Patient A. W. wurde uns von Doc. Dr. Pick zugeschickt. A. W. ist 35 Jahre alt und erlitt am 29. Juni dieses Jahres einen Unfall, bei welchem er, nach Angabe des Arztes, welcher ihn damals untersuchte, eine Quetschung der letzten vier Rippen der linken Seite und der Lendenwirbel erlitt. A. W. konnte unmittelbar nach dem Unfall seinen Dienst als Bahnbeamter noch versehen. Seit jener Zeit fühlt er, wie er angiebt, ängstliche Beklemmungen in der Herzgegend mit Aussetzen des Pulses in den Carotiden.

Bei der von uns vorgenommenen Untersuchung fanden wir Extrasystolen; beim Auftreten der Extrasystolen, welche sehr sporadisch erschienen, hatte er, wie er uns angab, jenes Beklemmungsgefühl in der Herzgegend. Die Aufnahme des Venenpulses und des Cubitalpulses ergab das Vorhandensein einer atrioventriculären Extrasystole vom Typus

A vor V (siehe Fig. 9) und zwar genau in der gleichen Weise, wie bei Patient D., sodass wir bezüglich der Analyse dieser Extrasystolen auf das verweisen können, was wir bei Patient D. erwähnt haben. Der Zeitwerth eines atrioventriculären Bigeminus entspricht dem Zeitwerth zweier Normalperioden. Der Blutdruck betrug am Oberarm 100 ccm Hg. Ausser den Extrasystolen konnten wir nichts Pathologisches am Herzen finden. Die Herzschlagzahl betrug, wie auch aus Fig. 9 hervorgeht, 75.

Hervorgehoben sei noch, dass beide Patienten bei ihrem Unfall ein Trauma in der Gegend des Thorax erlitten. Die Zukunft wird uns lehren, ob das Zusammentreffen des Unfalles und der atrioventriculären Extrasystolen bei diesen beiden Patienten ein Zufall war oder nicht.

XXXIV.

Experimentelle Untersuchungen über Herzunregelmässigkeiten an Affen (1901).

Von

Prof. **H. E. Hering** (Prag).

(Hierzu Tafel XIII—XVIII.)

Im December 1901 habe ich an Affen (Macacus Rhesus) verschiedene Herzunregelmässigkeiten studirt. Ueber die Ergebnisse dieser Untersuchungen, auf welche ich bis jetzt aus Mangel an Zeit nur gelegentlich[1]) kurz hingewiesen habe, soll in Folgendem ausführlicher berichtet werden, erstens, weil sie an Affen gewonnen wurden, und zweitens, weil sie verschiedene bemerkenswerthe, zum Theil noch nicht beschriebene Thatsachen enthalten. Die Affen wurden in der Chloroform(1)-Aether(2)-Narkose präparirt, dann curarisirt und künstlich ventilirt. Die Thätigkeit eines Vorhofs und einer Kammer wurde nach der üblichen Suspensionsmethode, der Blutdruck und die Arterienpulse von der linken Carotis aus mittelst eines Tonometers von Hürthle verzeichnet.

Bei der Aufnahme der Curven wurde immer die künstliche Ventilation ausgesetzt. Dieses Aussetzen der künstlichen Ventilation für kurze Zeit ist, was bemerkt werden mag, ohne Bedeutung. Sind die Vagi erhalten, so kommt es bei etwas längerem Aussetzen der künstlichen Ventilation zur dyspnoischen centralen Vagusreizung. Sind die Vagi durchschnitten, so kann die künstliche Ventilation viel länger ausgesetzt werden, ohne bemerkenswerthe Folgen für das Herz.

Extrasystolen.

Fig. 1 und 2 zeigen Extrasystolen, welche auftraten, nachdem die künstliche Ventilation etwas mehr als 1 Minute hindurch bei erhaltenen Vagi ausgesetzt worden war.

In Fig. 1 ist eine Extrasystole von A und V; es lässt sich nicht sicher sagen, ob eine auriculäre oder eine atrioventriculäre Extrasystole vom Typus A vor V vorliegt, da der Beginn der Systolen zum Ausmessen des Intervalles A—V nicht scharf genug ist. Auffallend ist,

---

1) Bemerkungen zur Erklärung des unregelmässigen Pulses. Prager med. Wochenschr. No. 10. 1902. S. 12 und 20 des Separatabdruckes.



dass die Extrasystole am Ventrikel grösser ist als die ihr kurz vorhergehende Systole; der entsprechende Arterienextrapuls ist jedoch nicht vergrössert.

In Fig. 2 sehen wir zwei, auch abnorm grosse[1]) Extrasystolen der Kammer; obwohl diese Extrasystolen kaum vorzeitiger auftreten als die in Fig. 1, sind doch die zugehörigen Arterienextrapulse so klein, dass der erste kaum, der zweite eben noch wahrnehmbar ist. Es besteht hier also ein ganz besonders grosses Missverhältniss zwischen der Grösse der Kammerextrasystole und der Grösse des Arterienextrapulses. Die geringe Grösse der Arterienextrapulse in Fig. 2 im Vergleich zu Fig. 1 erklärt sich mit dadurch, dass die Extrasystolen in Fig. 2 ventriculäre sind; da keine Vorhofcontraction vorangeht, fehlt es dem Ventrikel an Blut.

Die der zweiten vergrösserten Extrasystole folgende Kammersystole ist auch eine Extrasystole, und zwar entweder auch eine ventriculäre oder eine atrioventriculäre.

In Fig. 3, 4, 5, 6, 7, 8 und 20a sind Extrasystolen ausgelöst worden durch Reizung in der Gegend der oberen Hohlvene; bei Fig. 3 und 4 wurde mechanisch, in den übrigen Fällen elektrisch mit einem Einzelinductionsschlag bei einem Rollenabstand vom 10 cm gereizt.

In Fig. 3, 4, 5 und 20a waren die Vagi erhalten, in Fig. 6, 7 und 8 durchschnitten; Fig. 3—7 stammen von einem, Fig. 8 und 20a von einem zweiten Affen. Während in Fig. 7 die Ventrikelextrasystole eben noch zum Vorschein kommt, fehlt sie in Fig. 5, 6, 8 u. 20a. Es sind dies Beispiele für jene von mir früher schon öfter erwähnten Fälle, in denen die Extrasystole des Vorhofes keine Extrasystole des Ventrikels auslöst.

Pulse, wie in Fig. 5, 6, 8 und 20a, habe ich[2]) als Pulsus deficiens ventricularis, Pulse, wie in Fig. 7, als Pulsus pseudodeficiens ventricularis bezeichnet; im ersten Falle fehlt der Puls, weil die Kammersystole fehlt, im zweiten Falle, weil die Kammersystole zu vorzeitig und daher zu klein ist.

Zum Unterschiede von Fig. 5 und 6 ist in Fig. 8 die Vorzeitigkeit der Vorhofsystole eine relativ sehr geringe; besonders gering ist die Vorzeitigkeit von A_3 in Fig. 8; der A_3 geht aber noch eine Extrasystole (A_2) voraus, während es sich beim ersten Ventrikelausfall in dieser Figur nur um eine Extrasystole (A_1) handelt.

So weit meine Erfahrung bis jetzt reicht, gehört zum Auftreten eines Vs-Ausfalles in Folge einer Vorhofextrasystole (ausgelöst von der

---

1) Schon in der Mittheilung vom Jahre 1900 (Pflüger's Arch. Bd. 82. S. 1) habe ich vergrösserte Extrasystolen der Kammer in Fig. IX vom Kaninchenherzen abgebildet, welche auch bei dyspnoischer centraler Vagusreizung aufgetreten waren. Dabei sei erwähnt, dass ich solche vergrösserte Extrasystolen der Kammer am Hundeherzen auch bei Muscarinvergiftung beobachtet habe.

2) l. c. siehe Seite 15, Anmerkung.



Hohlvene oder vom Vorhof aus) eine Verlängerung der minder erregbaren Phase sei es der Ueberleitungsfasern, sei es der Ventrikelfasern.

Es gelingt nämlich oft gar nicht, den Vs-Ausfall herbeizuführen, wenn man auch noch so früh den Extrareiz an der Hohlvene oder am Vorhof setzt; dies ist dann der Fall, wenn mit dem Herzen noch möglichst wenig geschehen ist.

Andererseits bedarf es manchmal nur einer geringen Vorzeitigkeit des Extrareizes bezw. der Vorhofextrasystole, wie z. B. in Fig. 8, um schon die Erscheinung des Vs-Ausfalles zu beobachten; dies geschieht dann, wenn die Reactionsfähigkeit des Herzens bezw. von Abschnitten desselben durch irgend welche Eingriffe schon, wenn auch nur wenig, abgenommen hat.

Atrioventriculäre Extrasystolen.

Im Vorausgehenden habe ich schon bei einigen Extrasystolen es als möglich hingestellt, dass sie atrioventriculäre sein könnten. Im Folgenden sollen Extrasystolen besprochen werden, welche nur als atrioventriculäre gedeutet werden können.

Da atrioventriculäre Extrasystolen bis jetzt von Niemand noch veröffentlicht worden sind, werde ich ein wenig ausführlicher auf sie eingehen.

Da sei zunächst erwähnt, dass man atrioventriculäre Systolen bezw. Herzschläge unterscheiden muss von atrioventriculären Extrasystolen; bei ersteren ist es der Ursprungsreiz, bei letzteren der Extrareiz, welcher seinen Angriffspunkt in der Gegend der Atrioventriculargrenze hat.

Ein Herz bezw. Vorhof und Kammer des Herzens (Unterbindung der Sinus-Vorhofsgrenze des Froschherzens) kann so schlagen, dass der Ursprungsort der Reize in der Gegend der Atrioventriculargrenze gelegen ist, wie dies Engelmann am Froschherzen beobachtet hat und ich es am Säugethierherzen bei Acceleransreizung sah.

Hier handelt es sich um atrioventriculäre Systolen bezw. Herzschläge; weiter unten werden wir auf solche zurückkommen. Wenn aber, wie normaler Weise, die Ursprungsreize ihren Sitz in der Gegend der Herzwurzel haben und das Herz regelmässig schlägt, diese regelmässige Schlagfolge aber plötzlich durch einen vorzeitigen Herzschlag unterbrochen wird, bei welchem A und V vorzeitig ist, das Intervall A—V bezw. V—A aber kleiner ist als A—V des vorangehenden normalen Herzschlages, eventuell auch fehlt, dann handelt es sich um eine atrioventriculäre Extrasystole[1]).

Fig. 9 und 10 geben bei rascherem Gang der Trommel Extrasystolen

1) Würde ein Herz so schlagen, dass die Ursprungsreize ihren Angriffspunkt an der Atrioventriculargrenze hätten, und das Herz würde in regelmässigem Tempo pulsiren, dann würde, wennn unter diesen Umständen eine vorzeitige Systole aufträte, diese natürlich auch eine Extrasystole sein. Aus der Beziehung von A zu V würde hervorgehen, wo der Angriffspunkt des Extrareizes zu suchen wäre; er könnte z. B. ebenfalls in der Gegend der Atrioventriculargrenze liegen.

wieder, welche bei Erschwerung der Entleerung des linken Ventrikels in Folge Verengerung des Lumens der Aorta auftraten.

Fig. 10 ist die directe Fortsetzung von Fig. 9.

Die Extrasystolen E_1—E_7 scheinen auf den ersten Blick alle ventriculäre zu sein. Misst man aber die zeitlichen Verhältnisse von A und V genau aus, so kann man feststellen, dass die Vorhofsystole zur Zeit der Extrasystole E_2, E_3, E_5 und E_7 auch vorzeitig ist, ihre Vorzeitigkeit aber geringer ist, als die der entsprechenden Extrasystole des Ventrikels, so dass V vor A schlägt. Da nun weiterhin das Intervall V—A in diesen 4 Fällen kleiner ist, als das Intervall A—V des der Extrasystole unmittelbar vorausgehenden Herzschlages, so bleibt nichts Anderes übrig, als E_2, E_3, E_5 und E_7 als atrioventriculäre Extrasystolen anzusehen.

Es liegt nun nahe, zu fragen, ob E_1, E_4 und E_6 vielleicht auch atrioventriculäre Extrasystolen sind. Diesbezüglich sei gleich hervorgehoben, dass ein Beweis für den atrioventriculären Ursprung dieser 3 Extrasystolen nicht geführt werden kann, wie dieser überhaupt nicht erbracht werden kann, wenn A nicht auch vorzeitig ist, mit Ausnahme in jenen Fällen, wo wir selbst den Extrareiz in der Atrioventriculargegend setzen.

Folgender Umstand spricht dafür, dass auch E_1, E_4 und E_6 atrioventriculäre Extrasystolen sein könnten. Ausser bei den abgebildeten Extrasystolen E_1—E_7 habe ich noch bei allen übrigen Extrasystolen, welche bei demselben Affen unter denselben Umständen gewonnen wurden, das zeitliche Verhältniss von A zu V genau abgemessen und gefunden, dass bei den Extrasystolen, ob nun A vorzeitig war oder nicht, 1. immer V vor A schlug und 2. das Intervall V—A immer kleiner war als das Intervall A—V des der Extrasystole unmittelbar vorausgehenden Herzschlages. Dieses Verhalten spricht dafür, dass E_1, E_4 und E_6 auch atrioventriculäre sein können.

Dagegen könnte man den Umstand, dass V—A bei Rechtzeitigkeit von A nicht immer gleich war, für die Ansicht verwenden, dass es sich in diesen Fällen um ventriculäre Extrasystolen handle, wenn sich nicht einwenden liesse, dass die atrioventriculären Extrareize auch nicht immer ganz genau denselben Angriffspunkt haben müssen.

Der Angriffspunkt des Extrareizes derjenigen Extrasystolen, welche wir unzweifelhaft als atrioventriculäre ansehen müssen, muss näher dem Ventrikel gelegen sein, da es sich immer um den Typus V vor A handelt.

Auch bei dem zweiten Affen habe ich atrioventriculäre Extrasystolen beobachtet, und zwar traten dieselben so zu sagen spontan auf, nachdem vorher 1,5 cm einer 1 proc. Atropinlösung in die Vena jugularis injicirt worden waren.

In Fig. 11 sind bei 1 und 2 und in Fig. 12, welche sich unmittelbar an Fig. 11 anschliesst, ebenfalls bei 1 und 2 atrioventriculäre Extrasystolen, und zwar auch vom Typus V vor A, wobei V—A bei Vorzeitigkeit des A immer kleiner ist als das A—V der unmittelbar vorausgehenden normalen Herzschläge.

In Fig. 11 ist bei 3 die Vorhofsystole nicht vorzeitig, sondern sogar etwas nachzeitig, was wahrscheinlich mit der Vorzeitigkeit der der Vorhofsystole A_3 vorausgehenden Vorhofsystole zusammenhängt; trotz der Nachzeitigkeit von A_3 dürfte es sich hier um eine atrioventriculäre Extrasystole und zwar vom Typus V vor A handeln, denn V—A ist kleiner als A—V der vorausgehenden Systolen und die oben erwähnten Extrasystolen sind zweifelsohne atrioventriculäre.

In Fig. 12 ist bei 3 der Beginn der Extrasystole an der Kammercurve nicht mit voller Bestimmtheit anzugeben; sehr wahrscheinlich haben wir es (A_3 ist vorzeitig) auch hier mit einer atrioventriculären Extrasystole zu thun.

Bei 4 in Fig. 12 erscheint es fraglich, ob überhaupt eine Kammerextrasystole stattgefunden hat. Auffallend ist nur, dass der diastolische Schenkel des vorausgehenden Kammerschlages anders abläuft als der diastolische Schenkel des diesem Kammerschlage vorausgehenden Kammerschlages und zwar ist der Abfall ein vorzeitiger. Ob es nun hier noch zu einer Kammerextrasystole gekommen ist, die nur zu schwach war, sich merkbar zu verzeichnen (was das Wahrscheinlichere ist) oder nicht, jedenfalls wird man geneigt sein, auch hier von einer atrioventriculären Extrasystole zu sprechen, da die anderen Extrasystolen solche sind.

Aehnlich wie bei 4 in Fig. 12 verhält es sich in Fig. 13. Da diese Curve bald nach Fig. 12 genommen wurde, und da sich die Kammercurve bei 1 und 3 in Fig. 8 ähnlich verhält wie bei 4 in Fig. 12, spricht dies dafür, dass es sich in Fig. 13 auch um atrioventriculäre Extrasystolen handelt.

In Fig. 13 ist schon A_1 etwas vorzeitig, aber erst bei A_2 kommt es zu dem scheinbaren Vs-Ausfall. Die Vorzeitigkeit der Vorhofextrasystolen ist relativ sehr gering; dadurch und durch den scheinbaren Vs-Ausfall worden diese Curven in Fig. 13 ähnlich den Curven in Fig. 8, in denen es sich um Extrasystolen handelt, die an der oberen Hohlvene ausgelöst wurden.

Ueberleitungsstörungen, atrioventriculäre Herzschläge und Kammerautomatie während Vagusreizung.

Während bezw. kurz nach Sistirung der faradischen Reizung des peripherischen Stumpfes eines Vagus (der andere Vagus war auch durchschnitten) kamen Ueberleitungsstörungen in der Form des zeitweiligen Vs-Ausfalles zur Beobachtung, wie z. B. in Fig. 14, 15, 16, 17, 18a und b und 19c. Vor der Durchschneidung der Vagi waren bei einem Affen nach längerem Aussetzen der künstlichen Ventilation ebenfalls solche Ueberleitungsstörungen aufgetreten, und zwar in Folge der dyspnoischen centralen Vagusreizung, wie dies in Fig. 20a und b zu sehen ist.

Ausser diesen Ueberleitungsstörungen traten bei der peripheren faradischen Vagusreizung auch Störungen auf, wie sie in Fig. 17 zum Ausdruck gebracht sind. Auf die Vorhofsystole a folgt die Ventrikelsystole V_1 so spät, dass V_1 nicht von a ausgelöst worden sein kann,

also bei a Vs-Ausfall vorliegt. Die nächste Vorhofsystole b kommt erst nach V_1, ebenso c nach V_2 und d nach V_3; e kommt mit V_4 ungefähr gleichzeitig und erst nach e werden die Intervallverhältnisse zwischen A und V wieder normal.

Es sieht so aus, als wenn von b bis e bezw. von V_1 bis V_4 die Vorhöfe und Kammern unabhängig von einander geschlagen hätten. Gegen diese Auffassung spricht jedoch, dass die Zahl der Systolen von A und V (wenn man von dem einen Vs-Ausfall absieht) dieselbe ist, während bei Unabhängigkeit der V von den A die ersteren seltener schlagen als die letzteren. Nun könnte man allerdings auf die Vagusreizung hinweisen und sagen, dass in Folge derselben die A zufällig ebenso selten schlugen als die automatisch schlagenden Kammern. Demgegenüber wäre aber zu sagen, dass der Vagus hier auch auf die Kammern eingewirkt hat, und zwar sieht man das aus der Abnahme der Grösse der Kammersystolen. Da nun, wenn ein Herzabschnitt automatisch schlägt, die Vaguswirkung[1]) nicht nur eine stärkeändernde, sondern auch eine frequenzändernde ist, so würde man erwarten, dass die Kammern noch seltener schlagen sollten, da sie dann nicht nur automatisch, sondern auch noch unter Vaguseinfluss schlagen.

Dafür, dass A und V hier unabhängig von einander schlugen, scheint das Verhalten der Intervalle V—A zu sprechen: von V_1—b bis V_4—e werden die Intervalle immer kleiner; die ersten zwei Intervalle V_1—b und V_2—c sind nun so gross, dass, wenn man Rückläufigkeit annehmen wollte, man dazu noch eine besondere Ueberleitungsverzögerung in Folge der Vagusreizung annehmen müsste; dazu passt anscheinend nicht gut, dass e und V_4 fast gleichzeitig kommen.

Diese Gleichzeitigkeit von e und V_4 lässt sich nur so erklären, dass A und V hier zufällig gleichzeitig schlugen oder ein atrioventriculärer Herzschlag vorliegt. Dann würde man erwarten, dass alle Herzschläge von b bis e atrioventriculäre sein würden; damit ist aber die Grösse der Intervalle V_1—b, V_2—c und V_3—d nicht gut vereinbar. Wir kommen weiter unten noch auf Fig. 17 zurück.

Bei der faradischen Reizung des peripheren Stumpfes des Vagus trat wiederholt spontanes Schlagen der Kammer auf (siehe Fig. 18a und b, sowie Fig. 19a, b und c). Es wurde dabei das Herz gleichzeitig beobachtet und festgestellt, dass vom Ventrikel aufwärts kein Theil des Herzens schlug. An der Vorhofkurve sieht man zur Zeit der spontanen Kammerschläge eine passiv mitgetheilte Senkung.

Vereinzelte spontane Schläge der Kammern bei faradischer Vagusreizung sieht man in Fig. 14, 15 und 16.

Auch bei der dyspnoischen centralen Vagusreizung trat spontanes Schlagen der Kammern auf, was aus Fig. 20c zu ersehen ist, welche die directe Fortsetzung von Fig. 20b ist, in welcher bei 1 auch ein spontaner Kammerschlag auftrat.

In Fig. 16 bei * kann es sich um einen atrioventriculären

1) Ueber die unmittelbare Wirkung des Accelerans und Vagus auf automatisch schlagende Abschnitte des Säugethierherzens. Pflüger's Arch. Bd. 108. S. 281. 1905.

Herzschlag vom Typus V vor A handeln, denn das Intervall V—A ist kleiner als das Intervall A—V vor der Vagusreizung.

Dieses Verhalten legt die Frage nahe, ob vielleicht alle erwähnten spontanen Kammerschläge ihren Ausgangspunkt von der Atrioventriculargrenze nehmen. Gegen diese Auffassung und für die Ansicht, dass die Reize, welche diese Kammerschläge auslösten, in der Kammer selbst enstanden sind, spricht Fig. 14. In dieser ist der Abstand V_3—V_4 ein wenig kleiner als der Abstand V_1—V_2 und V_4—V_5. V_3 ist mit Bezug auf V_2 eine verfrühte Systole; ob sie nun als eine Extrasystole aufgefasst wird oder, was wahrscheinlicher ist (siehe auch Fig. 15), als eine vom Vorhof ausgelöste Systole, sie verhält sich jedenfalls für die Kammer in sofern wie eine Extrasystole, als die Länge ihrer Periode (V_3—V_4) etwas kürzer ist als die Länge der Perioden V_1—V_2 und V_4—V_5, was sich nur erklären lässt, wenn die Kammern in ihrem eigenen Rhythmus schlagen, wie ich dies an anderer Stelle ausführlich besprochen habe.

In Fig. 20c ist es auffallend, dass den Kammerschlägen wiederholt Vorhofschläge nachfolgen und zwar ist das Intervall V—A sehr gross. Bei dem letzten Herzschlag in Fig. 20c schlägt A vor V, aber das Intervall ist so klein, dass hier ein atrioventriculärer Herzschlag vorliegen muss, falls es nicht Zufall ist, dass A gerade kurz vor V kommt, was nicht wahrscheinlich ist [1]).

Die grossen Intervalle V—A und das kleine Intervall A—V in Fig. 20c erinnerten sehr an das ähnliche Verhalten der Intervalle in der oben besprochenen Fig. 17.

Wenn man beide Curven in Betracht zieht, dann dürfte die Erklärung derselben vielleicht folgende sein: Bei den grossen Intervallen V—A schlägt das Herz rückläufig und die Grösse der Intervalle rührt von der durch die Vagusreizung bedingten Ueberleitungsverzögerung her: bei den zu kleinen Intervallen handelt es sich um atrioventriculäre Herzschläge. Es würde demnach die Vagusreizung nicht nur eine Ueberleitungsverzögerung, sondern auch eine Aenderung des Ausgangspunktes der Ursprungsreize veranlasst haben.

Dass die Erregung des Accelerans den Ausgangspunkt der Ursprungsweise ändern kann, habe ich [2]) erst kürzlich mitgetheilt, und zwar habe ich dies in der Form gesehen, dass der Ausgangspunkt allmälig gegen die Atrioventriculargrenze hin wandert.

Bei der Vagusreizung wäre die Ortsänderung der Ursprungsreize wohl so zu verstehen, dass diejenigen Stellen des Herzens, deren Auto-

---

1) A. Lohmann hat an Kaninchenherzen bei faradischer Vagusreizung ebenfalls ein zeitliches Verhältniss von A : V beobachtet, welches ihn auch zu der Deutung veranlasste, dass Automatie der Brückenfasern vorliege. Archiv f. Anatomie u. Physiol. 1904. S. 431. (Siehe auch Pflüger's Arch. Bd. 107. S. 116.)

2) Einiges über die Ursprungsreize des Säugethierherzens und ihre Beziehung zum Accelerans. Physiol. Centralbl. Bd. XIX. No. 5. 1905.



matie durch die Vagusreizung gerade am wenigsten beeinflusst wird, am leichtesten noch Ursprungsreize produciren können.[1])

Ich habe, da normaler Weise die Ursprungsreize sich in der Gegend der Herzwurzel entwickeln, welche man nomotrope Ursprungsreize nennen kann, die atrioventriculären und ventriculären Ursprungsreize kürzlich als heterotope Ursprungsreize bezeichnet, und dabei die Frage aufgeworfen, ob ein heterotoper Ursprungsreiz auch als Extrareiz auftreten kann?

Da die Beantwortung dieser Frage eine längere Auseinandersetzung erfordert, werde ich sie in einer späteren Mittheilung versuchen.

Erklärung zu den Figuren 1—20 auf Tafel XIII—XVIII.

A = Vorhof; V = Ventrikel; C = Carotis. Die Zeit ist in $^1/_5$ Sek. angegeben. Die unter C befindliche Gerade ist die Abscisse. Sämmtliche Curven sind von links nach rechts zu lesen.

Fig. 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 14, 15, 16 stammen von einem Affen; alle übrigen Figuren von einem zweiten Affen.

In Fig. 1 und 2 bei E = Extrasystolen, und zwar abnorm grosse während dyspnoischer centraler Vagusreizung.

In Fig. 3, 4, 5, 6, 7, 8 und 20a wurden Extrasystolen ausgelöst durch Reizung in der Gegend der oberen Hohlvene: bei Fig. 3 und 4 wurde mechanisch gereizt, in den übrigen Figuren mit einem Einzelinductionsschlag bei R.A. = 10 cm.

In Fig. 9, 10, 11, 12 und 13 sind atrioventriculäre Extrasystolen; in 9 und 10 auch ventriculäre. In 9 und 10 traten die E. auf nach theilweiser Abklemmung der Aorta: in 11, 12 und 13 traten die E. spontan auf, nach dem vorher Atropin injicirt worden war.

In Fig. 14 bis 19 inclusive wurde bei durchschnittenen Vagi ein peripherer Stumpf eines Vagus faradisch gereizt.

In Fig 20 bestand dyspnoische centrale Vagusreizung.

---

1) Da es auch vorkommt, dass Acceleransfasern im Halsvagus verlaufen, wäre auch diese Möglichkeit in Betracht zu ziehen.

XXXV.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie in Prag.

Zwei Apparate zur künstlichen Herzreizung.

Mitgetheilt von

Dr. J. Rihl,

Assistent des Institutes.

(Mit 7 Figuren im Text.)

A. Apparat zur automatischen Herzreizung.

In meiner Mittheilung „Experimentelle Analyse des Venenpulses bei den durch Extrasystolen verursachten Unregelmässigkeiten des Säugethierherzens“[1]) erwähnte ich (S. 47), dass ich zur Erzeugung von continuirlicher Bigeminie durch Einzelinductionsschläge einen zu diesem Zwecke eigens construirten Apparat benützte und stellte damals eine genaue Beschreibung dieses Apparates in Aussicht, die im Folgenden mitgetheilt werden soll.

Die Bedeutung dieses Apparates, der auf Anregung von Herrn Prof. Hering im Sommer 1903 von dem Mechaniker des Institutes J. Waraus construirt wurde, liegt, wie ich dies schon in der oben citirten Mittheilung hervorgehoben habe, in dem Umstand, dass es die Herzbewegung selbst ist, die die Einzelinductionsschläge in der für die Erzeugung einer continuirlichen Bigeminie erforderlichen Weise auslöst.

Das Princip ist folgendes:

Der Vorhof bezw. Ventrikel setzt durch seine Contraction mit Hilfe einer Fadenübertragung einen Hebel in Bewegung, dieser Hebel schliesst bei seiner Bewegung — je nach der getroffenen Anordnung — während der Systole oder Diastole jenes Herzabschnittes, von dem die Hebelbewegung ausgelöst wird, einen Strom, den er während der nachfolgenden Diastole bezw. Systole wieder öffnet.

Dieser Strom geht durch einen Elektromagneten, dessen Anker im Augenblick des Stromschlusses angezogen wird, im Augenblick der Stromöffnung in seine Ruhelage zurückgeht.

Der Anker schliesst, wenn er angezogen wird, und öffnet, wenn er zurückgeht, zwei Contacte, von denen der eine in den primären, der

1) Diese Zeitschrift. Bd. I.

andere in den secundären Kreis des den Reiz applicirenden Inductionsapparates eingeschaltet ist.

Dadurch, dass mit Hilfe einer Vorrichtung durch den Anker das eine Mal der primäre Strom um ein kleines Zeittheilchen früher geschlossen bezw. geöffnet werden kann als der secundäre, das andere Mal der secundäre früher als der primäre, ist man in der Lage, das eine Mal nur Schliessungs-, das andere Mal nur Oeffnungsinductionsschläge auf das Herz einwirken zu lassen.

Im Beginn einer jeden zweiten, vom Elektromagneten ausgelösten Ankerbewegung wird der Anker arretirt, noch ehe er auf die Contactvorrichtung des primären und secundären Stromkreises einwirken kann: es löst daher nur jede zweite Contraction einen Reiz aus.

Fig. 1 und 2 stellt die Hebelcontactvorrichtung dar, welche den durch den Elektromagneten fliessenden Strom schliesst und öffnet. Es ist ein zweiarmiger Hebel aus Hartgummi (hh'), der an jedem seiner Enden eine Gabel aus Kupferdraht (g, g') trägt. Jede Gabel taucht bei den Senkungen des Hebels in zwei Quecksilbernäpfchen (n_1, n_2, n_1', n'_2). Wie aus Fig. 1 ersichtlich ist, greift der durch den Faden ausgeübte Zug am rechten Hebelarme an: Die Stelle des Angriffspunktes kann durch Verschiebung der Oese o und entsprechende Einstellung des mit einer Rolle (r) versehenen Bälkchens in beliebige Entfernung von der Hebelachse verlegt werden, wodurch sich die Grösse der Ausschläge des Hebels reguliren lässt.

Bei jeder Systole eines Herzabschnittes, dessen Bewegungen durch die Fadenübertragung dem Hebel mitgetheilt werden, wird der rechte Hebelarm (h') gehoben, der linke (h) gesenkt, bei der Diastole sinkt der rechte in Folge einer Ueberlastung wieder herab, der linke geht in die Höhe.

Schaltet man die beiden linken Quecksilbernäpfchen (n_1, n_2) in die für den Elektromagneten bestimmte Stromleitung, so wird der Strom während der Systole geschlossen und während der Diastole geöffnet; schaltet man jedoch die beiden rechten Quecksilbernäpfchen ein, so wird er während der Diastole geschlossen und während der Systole geöffnet.

Eine Umschaltungsvorrichtung (u) gestattet, bald den einen, bald den anderen Contact in den Stromkreis einzuschalten.

An der Schraube s kann vermittelst eines Triebes die Hebelachse in verticaler Richtung nach oben und unten verschoben werden. Bei tiefer Einstellung der Hebelachse wird schon durch geringfügige Verschiebungen des Hebels aus seiner Gleichgewichtslage ein Contact geschlossen oder geöffnet, bei hoher Einstellung erst durch viel ausgiebigere Verschiebungen.

Bei tiefer Einstellung der Hebelachse schliesst die linke Gabel den Strom in einem früheren Momente der Systole und öffnet ihn in einem späteren der Diastole, die rechte Gabel öffnet ihn in einem späteren Momente der Systole und schliesst ihn in einem früheren der Diastole als bei hoher Einstellung.

Da die durch die Hebelcontactvorrichtung bewirkte Schliessung bezw.

Oeffnung des den Elektromagneten versorgenden Stromes fast gleichzeitig mit dem von demselben ausgelösten Schliessungs- bezw. Oeffnungsinductionsschlag erfolgt, hat man in der Höheneinstellung bis zu einem gewissen Grade ein Mittel, um in verschiedenen Phasen der Systole bezw. Diastole zu reizen.

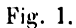


Fig. 1.

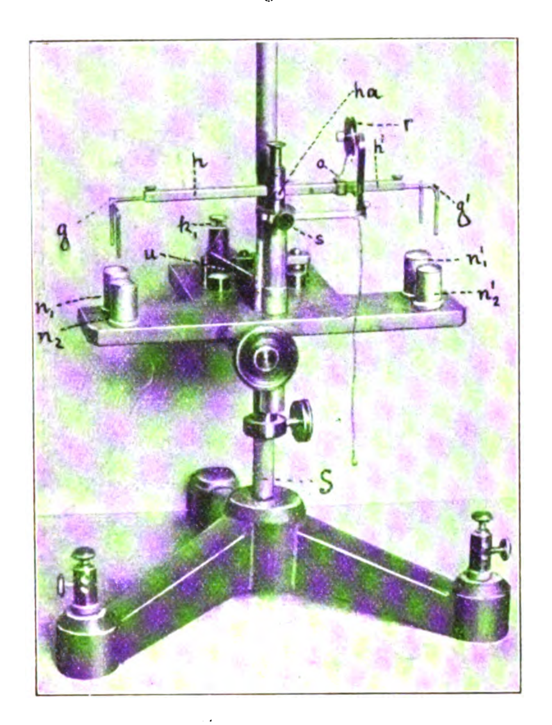
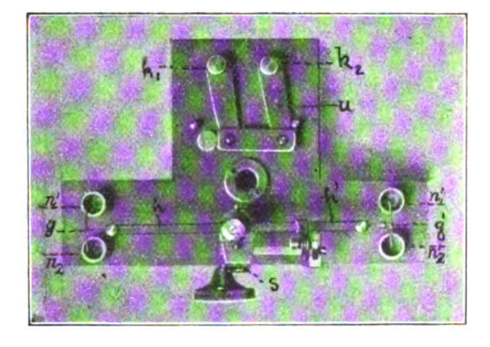


Fig. 2.



Figg. 3 und 4 zeigen jenen Theil des Apparates, der aus dem Elektromagneten, der in den primären und secundären Stromkreis des Inductionsapparates eingeschalteten Contactvorrichtung und der Steuerung für den Anker besteht.

e und e′ sind die Spulen des Elektromagneten, a der Anker: sf ist eine Hohlsäule, in welcher sich eine Feder befindet, die den Anker

Fig. 3.

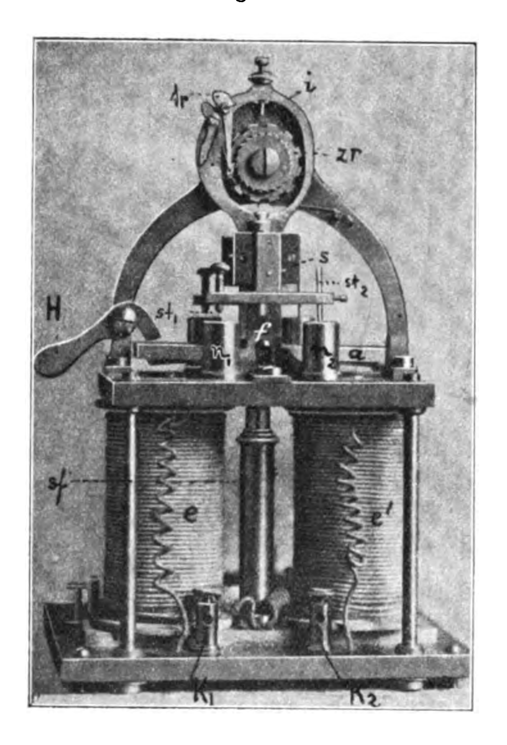
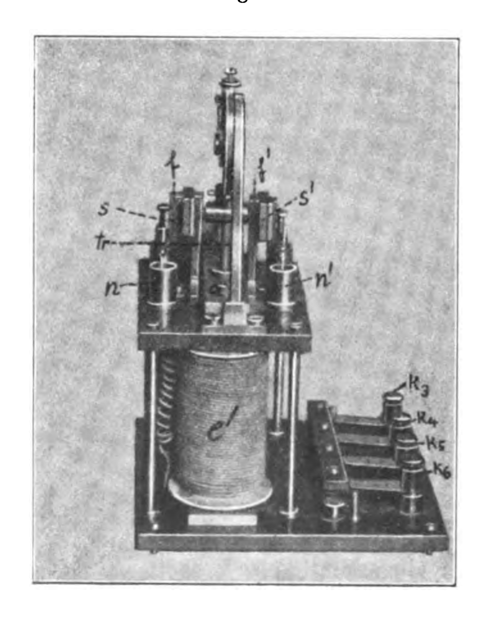


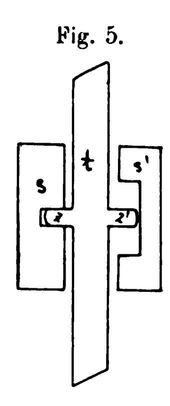
Fig. 4.



nach Oeffnung des durch den Elektromagneten gehenden Stromes in seine Ruhelage zurücktreibt.

Der Anker bewegt eine Tragstange (t), welche zwei in den Führungen f und f' gleitende Schieber s und s' mit sich führt, der eine Schieber (s) steht mit der Tragstange in festem Zusammenhang, der andere (s') nur in losem, indem ein von der Tragstange ausgehender Zapfen (z') bei den Bewegungen der Tragstange in einem todten Raum dieses Schiebers läuft (s. Fig. 5).

Fig. 5.



Auf diese Weise wird sowohl beim Hinab- wie Hinaufgehen des Ankers der fixe Schieber früher in Bewegung versetzt als der lose.

Jeder Schieber trägt zwei Stifte, deren jeder in ein Quecksilbernäpfchen taucht: Der eine Stift jedes Schiebers (st_2, st_2') verweilt immerwährend in dem Quecksilber, der andere (st_1, st_1') taucht nur beim Hinabgehen des Schiebers ein und kommt wieder beim Hinaufgehen des Ankers aus dem Quecksilber empor.

Schaltet man die dem fixen Schieber entsprechenden Quecksilbernäpfchen in den primären, die dem losen Schieber entsprechenden in den secundären Stromkreis des Inductionsapparates, so wird beim Hinabgehen des Ankers der primäre Strom früher geschlossen als der secundäre, beim Hinaufgehen des Ankers der primäre früher geöffnet als der secundäre; es kommt also nur ein Oeffnungsinductionsschlag und zwar beim Hinaufgehen des Ankers zu Stande. Schaltet man die dem fixen Schieber entsprechenden Quecksilbernäpfchen in den secundären, die beiden anderen in den primären Stromkreis, so wird beim Hinabgehen des Ankers der secundäre Strom früher geschlossen als der primäre, beim Hinaufgehen des Ankers der secundäre Strom früher geöffnet als der primäre; es kommt also nur ein Schliessungsinductionsschlag und zwar beim Hinabgehen des Ankers zu Stande.

Die Umschaltungsvorrichtung bei u ermöglicht es, jeden der Contacte bald in den primären, bald in den secundären einzuschalten.

Da man, wie bei der Beschreibung der Hebelvorrichtung auseinandergesetzt wurde, je nach der Einschaltung des linken oder rechten Hebelcontactes in den Stromkreis des den Electromagneten versorgenden Stromes sowohl bei der Systole als auch bei der Diastole Schluss oder Oeffnung, also Hinab- oder Hinaufgehen des Ankers erzielen kann, so

kann man trotz des Umstandes, dass Oeffnungsinductionsschläge nur beim Hinaufgehen des Ankers, Schliessungsschläge nur beim Hinabgehen desselben zu Stande kommen, sowohl in der Systole als auch in der Diastole je nach Belieben mit Schliessungs- oder Oeffnungsschlägen reizen.

Die Steuerung für den Anker wird folgendermaassen bewirkt: der Anker dreht durch einen Transporteur (tr) jedes Mal, wenn er in seine Ruhelage zurückgeht, ein an seiner Peripherie mit hohen abgestumpften Zähnen versehenes Rad (zr) um ein bestimmtes Stück vorwärts. Die Zähne an der Peripherie des Rades stehen in solchen Abständen, dass immer nach einer Drehung des Rades durch den Transporteur eine Kerbe zwischen zwei Zähnen, nach einer zweiten Drehung ein abgestumpfter Zahn einem mit dem Tragbalken des Ankers in Verbindung stehenden Stift i (Fig. 3) zugewendet ist. Steht die Höhe des Zahns dem Stift gegenüber, so stösst der letztere, wenn der Anker angezogen wird, alsbald an den Zahn und der Anker kann nicht so weit herabgehen, um mit den Stiften der Schieber einen Contact im primären und secundären Stromkreis zu schliessen.

Geht nun der Anker wieder in seine Ruhelage, so stellt sich eine Kerbe zwischen zwei Zähnen dem Stift gegenüber. Wird der Anker jetzt angezogen, so kann er genügend tief herabgehen, um einen Contact zu bewirken.

Auf diese Weise wird, obwohl jede Systole eine Ankerbewegung zur Folge hat, nur von jeder zweiten Systole ein Inductionsschlag ausgelöst.

Ich sah mich bei meinen Versuchen nur veranlasst, einen in der Diastole befindlichen Herzabschnitt (Vorhof oder Kammer) zu reizen. Es blieb für meinen Zweck einerlei, ob ich Schliessungs- oder Oeffnungsinductionsschläge anwandte.

Ich traf daher eine solche Anordnung, dass ich in die Leitung des für den Electromagneten bestimmten Stromes die beiden linken Quecksilbernäpfchen ($n_1 n_2$) einschaltete. Ich erzielte so eine Schliessung dieses Stromes während der Systole des die Hebelbewegung auslösenden Herzabschnittes, eine Oeffnung während seiner Diastole. Die Schaltung im zweiten Theile des Apparates war eine solche, dass es zu einem Oeffnungsinductionsschlag zur Zeit der Diastole des betreffenden Herzabschnittes kam.

Die Hebelbewegung liess ich immer durch die Kammercontraction auslösen, auch wenn ich den Vorhof reizte. Es ist klar, dass sie bei dem Oeffnungsinductionsschlag in eine spätere Phase der Diastole fallen musste, als wenn die Auslösung der Hebelbewegung vom Vorhofe erfolgt wäre.

Ob die Schliessungsinductionsschläge thatsächlich abgeblendet wurden, konnte ich mich bei dieser Versuchsanordnung nicht überzeugen, da dieselben im Falle einer mangelhaften Function der Abblendungsvorrichtung zur Zeit der Systole, also der refractären Phase des zu reizenden Herzabschnittes hätten erfolgen müssen[1].

1) Diese Erwägung gilt wohl auch für jene Fälle, in denen bei Auslösung der Hebelbewegung vom Ventrikel der Vorhof gereizt wurde. In diesen Fällen müsste,

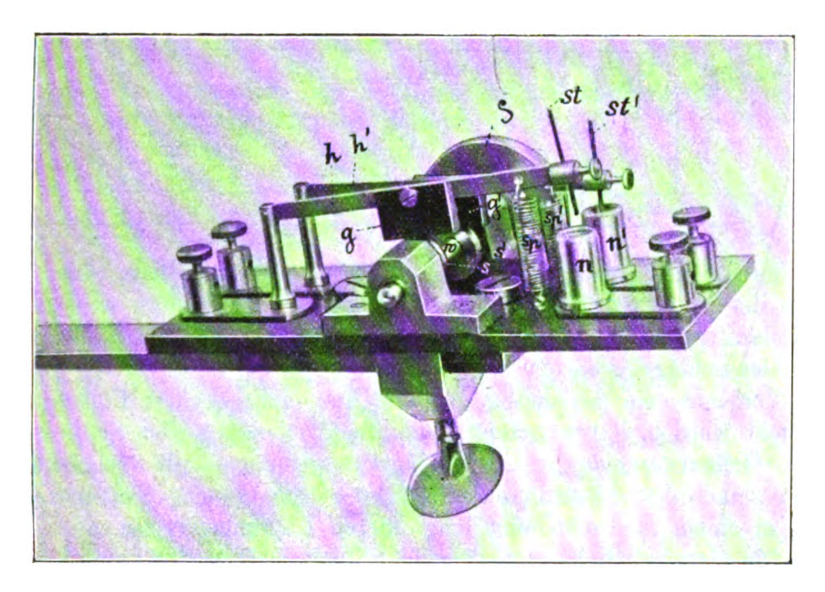
Ich führte daher einige Versuche am quergestreiften Froschmuskel durch, aus dem hervorging, dass die Abblendungsvorrichtung richtig functionirte und nur bei Strömen von allzu grosser Spannung ihren Dienst versagte.

B. Apparat zur rhythmischen Herzreizung.

Dieser Apparat, der gleichfalls auf eine von Herrn Prof. Hering ausgehende Anregung von dem Mechaniker des Institutes J. Waraus construirt und ausgeführt wurde, stellt eine sehr einfache und überaus handliche Vorrichtung dar, mit deren Hilfe man Einzelinductionsschläge derselben Art, also entweder Schliessungs- oder Oeffnungsinductionsschläge in rhythmischer Folge appliciren kann.



Fig. 6.



Der Apparat (Fig. 6) besteht aus zwei Hebelcontactvorrichtungen, von denen eine in die Leitung des primären, eine in die des secundären Stromes eingeschaltet wird.

Jede dieser Hebelcontactvorrichtungen stellt einen einarmigen Messinghebel (h, h') dar, der mit einer Hartgummilage (g, g') auf einer um eine Achse excentrisch rotirenden Scheibe schleift[1]) und auf diese Weise rhythmisch auf- und abbewegt wird. An dem freien Ende jedes Hebels befindet sich ein Messingstift (st, st'), der bei jeder Schwingung des Hebels in ein Quecksilbernäpfchen (n, n') eintaucht und den Stromkreis schliesst.

Die den beiden Hebeln entsprechenden excentrischen Scheiben sind an der nämlichen Welle befestigt. Die Mittelpunkte der beiden Scheiben

wenn die Abblendungsvorrichtung nicht richtig functioniren würde, der Schliessungsinductionsschlag den Vorhof allerdings in seiner Diastole treffen, aber in einer so frühen Phase der Diastole, dass sich in dieser Phase der Vorhof einem Reize von der in Betracht kommenden Stärke gegenüber noch immer refractär verhalten dürfte.

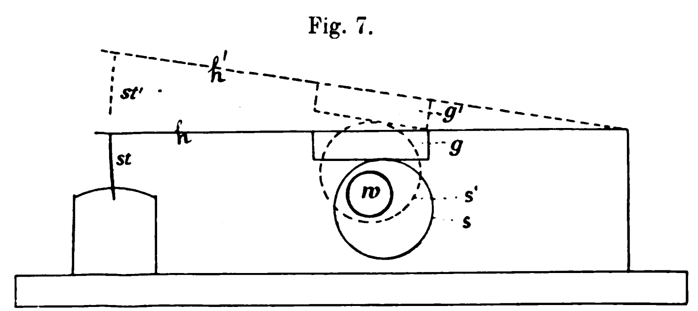
1) Die Spiralfedern sp und sp′ haben den Zweck, eine Schleuderung der Hebel zu vermeiden.

nehmen dabei in Bezug auf die Welle verschiedene Lagen ein und zwar sind sie derart orientirt, dass bei einer Drehung der Welle um ihre Achse die beiden Hebel analoge Stellungen nicht gleichzeitig, sondern eine gewisse Zeit nach einander einnehmen.

Es wird dementsprechend der eine Stromkreis immer um eine gewisse Zeit früher geschlossen und geöffnet als der andere.

Dadurch, dass man die mit der Welle in Verbindung stehende Scheibe S ein Mal nach rechts ein Mal links dreht, kann man denselben Hebel in seinen Schwingungen dem andern zuvor- oder nachkommen lassen.

Fig. 7.



Es ist ohne weitere Auseinandersetzungen verständlich, dass man, wenn der primäre Strom früher geschlossen und geöffnet wird als der secundäre, nur Oeffnungsschläge, im umgekehrten Falle nur Schliessungsinductionsschläge erwarten kann.

Versuche, die mit diesem Apparat am quergestreiften Froschmuskel gemacht wurden, haben gezeigt, dass die Abblendung der Schliessungs- bezw. Oeffnungsschläge selbst bei starken Strömen ganz verlässlich ist.

Je nach der Geschwindigkeit, die man der Scheibe S ertheilt, kann man in einem rascheren oder langsameren Rhythmus reizen.

Die Geschwindigkeit der Scheibe S kann man in ganz zweckmässiger Weise dadurch variiren, dass man dieselbe durch eine Transmission mit einer Wassercentrifuge in Verbindung bringt und die Umdrehungsgeschwindigkeit dieser durch die Grösse des Wasserdurchflusses regulirt.

Auf die Besprechung ähnlicher in der Literatur beschriebener Apparate soll nicht eingegangen werden, da es hier nur darauf ankam, die im Institute übliche Methodik ausführlich mitzutheilen.

Erklärung der Figuren im Text.

Fig. 1—5 Apparat zur automatischen Herzreizung.

Fig. 1. Hebelcontactvorrichtung (von vorn gesehen).

Fig. 2. Hebelcontactvorrichtung (von oben gesehen).

hh'	Hebel.
h	linker Hebelarm.
h'	rechter Hebelarm.
ha	Hebelachse.
g	Gabel am linken Hebelarm.
g'	Gabel am rechten Hebelarm.

$n_1 n_2$ Quecksilbernäpfchen, in die die Zinken der linken Gabel eintauchen.
$n_1' n_2'$ Quecksilbernäpfchen, in die die Zinken der rechten Gabel eintauchen.
o Oese } für die Fadenübertragung.
r Rolle }
u Umschalter.
$k_1 k_2$ Klemmen für die Stromleitung, in welchen die Hebelcontactvorrichtung eingeschaltet ist.
s Schraube zur Höheneinstellung der Hebelachse.
S Stativ.

Fig. 3. Electromagnetcontact- und Steuerungsvorrichtung (von vorn gesehen).
Fig. 4. Electromagnetcontact- und Steuerungsvorrichtung (von der Seite gesehen).

e, e' Spulen des Electromagneten.
a Anker.
sf Hohlsäule mit Feder.
t Tragstange.
s Schieber, in fixer Verbindung mit dem Anker stehend.
s' Schieber, in loser Verbindung mit dem Anker stehend.
f u. f' Führungen für die Schieber.
$st_1 st_2$ Stifte an dem Schieber s.
$st_1' st_2'$ Stifte an dem Schieber s'.
$n_1 n_2$ Quecksilbernäpfchen, in die die Stifte des Schiebers s tauchen.
$n_1' n_2'$ Quecksilbernäpfchen, in die die Stifte des Schiebers s' tauchen.
u Umschalter.
tr Transporteur.
zr Rad, an der Peripherie mit Zinken versehen.
i Stift an der Steuerungsvorrichtung.
H Handhabe zur Auslösung von Ankerbewegungen aus freier Hand (im Texte nicht erwähnt).
$k_1 k_2$ Klemmen für die Stromleitung zu Electromagneten.
k_{3-6} Klemmen für die Leitung des primären und secundären Stromes.

Fig. 5. Schematische Darstellung der Verbindung der beiden Schieber mit der Ankertragstange.

s u. s' die beiden Schieber.
z u. z' die beiden Zapfen.
t Ankertragstange.

Fig. 6 und 7 Apparat zur rhythmischen Herzreizung.

Fig. 6. Apparat zur rhythmischen Herzreizung (von oben und vorn gesehen).
Fig. 7. Schematische Darstellung der Stellung der beiden excentrischen Scheiben in Bezug auf die Welle.

h, h' Hebel.
g, g' Hartgummilage.
n, n' Quecksilbernäpfchen.
st, st' Stifte.
s, s' Excentrische Scheiben.
sp, sp' Spiralfedern.
w Welle.
S Transmissionsscheibe.

XXXVI.

Aus dem Laboratorium der Göttinger medicinischen Klinik.

Ueber die Beziehungen des Ammoniaks zum Gesammtstickstoff im Urin.

Ein Beitrag zur Frage der Acidose.

Von

Privatdocent Dr. **A. Schittenhelm** und Dr. **A. Katzenstein**.

Die zahlreichen Arbeiten über Ammoniakbildung und -Ausscheidung im thierischen Organismus unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen haben noch nicht zu einer allgemein anerkannten Einigung in allen Fragen zu führen vermocht. Man ist zwar von der früheren Auffassung, dass eine Ammoniakvermehrung die Folge einer Insufficienz der harnstoffbildenden Organe sein könnte, mehr und mehr abgekommen und hat sich der zweifellos richtigen Ansicht zugewandt, dass eine Mehrausscheidung von Ammoniak stets auf eine Acidose zurückzuführen ist, welche entweder ihren Grund hat in einer Uebersäuerung des Organismus durch abnorm grosse Mengen von zugeführten oder im Stoffwechsel gebildeten Säuren und also eine pathologisch grosse ist oder aber bereits hervorgerufen ist durch die normale Menge der sauren Stoffwechselproducte, welche in Folge Entziehung grosser Alkalimengen durch den Darm zu ihrer Neutralisirung nicht fixe Alkalien zur Verfügung haben, sondern hierzu das unter gewöhnlichen Umständen zu diesem Behuf höchstens in geringem Umfange benutzte Ammoniak heranziehen mussten.

Die letztere Acidose, welche man als enterogene Acidose oder nach Pfaundler[1]) als Alkalopenie bezeichnen kann, wurde in jüngster Zeit von Steinitz[2]) zur Erklärung der erhöhten Ammoniakausfuhr, welche beim magendarmkranken Kinde sowohl als auch beim gesunden nach grosser Fettzufuhr beobachtet wurde, herangezogen und er brachte durch eine Reihe von Versuchen den Beweis für seine Behauptungen. Er stellte sich damit einigermaassen in Gegensatz zu einer Annahme, welche einer von uns [Schittenhelm[3])] früher schon betont hatte, dass nämlich

1) Centralbl. f. innere Med.

2) Jahrb. f. Kinderheilkunde. Bd. 56.

3) Deutsches Archiv f. klin. Med. 1903. Bd. 72. S. 517.



grössere Fettzufuhr eine erhöhte Ammoniakausfuhr (beim erwachsenen Menschen) zur Folge habe durch das vermehrte Auftreten intermediärer saurer Stoffwechselproducte. Dass mit dieser Annahme das Richtige getroffen war, zeigen die neuesten Untersuchungen von Langstein und Meyer[1], welche beim gesunden Kinde durch grosse Fettzufuhr bei kohlenhydratarmer Kost das Auftreten beträchtlicher Mengen abnormaler Säuren (Acetessigsäure, β-Oxybuttersäure) zeigen konnten und damit einen Beweis erbrachten für die unbedingte Richtigkeit der früher schon mit demselben Resultate an gesunden Erwachsenen angestellten Versuche [Waldvogel[2], Hirschfeld[3] und Rosenfeld[4] u. A.]. Es darf also jetzt als feststehend betrachtet werden, dass die von Czerny und und Keller[5] und Steinitz[6] für den Säuglingsorganismus, von Schittenhelm[7] und jüngst auch von Schilling[8] für den des Erwachsenen festgestellte Vermehrung der Ammoniakausscheidung im Urin nach Zufuhr hoher Fettmengen hervorgerufen wird durch zwei Factoren, durch die Bildung abnorm reichlicher intermediärer Säuren einerseits und durch eine Entziehung von Alkali durch den Darm andererseits. Immerhin muss noch als eine schwebende Frage angesehen werden, wem von beiden die wichtigere Rolle zuzuschreiben ist, der Alkalopenie oder der abnorm gesteigerten intermediären Acidose.

Von manchen[9] wird es immer noch als strittig betrachtet, ob der absolute Ammoniakwerth oder der relative, d. h. das Verhältniss vom Gesammtstickstoff zum Ammoniakstickstoff (Ammoniakcoefficient) eine bestehende Acidose anzeigt. F. Müller[10] hat vor nicht allzu langer Zeit dagegen Front gemacht, dass die Ammoniakwerthe in Beziehung zur Gesammtstickstoffausscheidung gebracht werden und ausgedrückt werde, wieviel Procente des Gesammtstickstoffs in der Form von Ammoniak im Harn erscheinen. Er betont, dass die Ammoniakausscheidung in keiner Beziehung zum Gesammtstickstoff stehe, da letzterer abhängig sei von der Grösse des Eiweissumsatzes, erstere von dem Grade der Acidose. Nur die absolute Höhe der NH_3-Ausscheidung, also die Tagesmenge in Grammen, könne einer Beurtheilung der Acidosis zu Grunde gelegt werden. Demgegenüber haben aber vor Allem Camerer jun.[11] und Schittenhelm[12] die Abhängigkeit des absoluten Ammoniakwerthes von der Eiweissstoffzersetzung betont und der letztere spricht sich dahin aus, dass die Ammoniakausscheidung im Urin der Menge des mit dem Harn

1) Jahrb. f. Kinderheilkunde. 1905. 61. der 3. Folge. Bd. 11. S. 454.
2) Die Acetonkörper. Stuttgart 1903.
3) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28 u. 31.
4) Deutsche med. Wochenschr. 1895.
5) Jahrb. d. Kinderheilkunde. 1897. Bd. 45. S. 274.
6) Centralbl. f. innere Med. 1904. Bd. 25. S. 81.
7) l. c.
8) Archiv f. klin. Med. 1905. Bd. 84. S. 327.
9) Vergl. bei Langstein und Meyer, l. c. S. 463.
10) Handbuch der Ernährungstherapie und Diätetik. 2. umgearbeite Aufl. S. 261.
11) Zeitschr. f. Biologie. 1902. Bd. 43. S. 37.
12) l. c.

ausgeschiedenen Gesammtstickstoffs parallel geht und dass trotz erheblicher Schwankungen des absoluten Ammoniakwerthes das relative Verhältniss Gesammtstickstoff zu Ammoniakstickstoff sich constant auf einer Höhe hält, einerlei, ob viel oder wenig Eiweiss gereicht wird. Auch Schilling[1]) kam jüngst zu diesem Resultate. Er zeigte, dass bei seinen Untersuchungen die Stickstoff- und die Ammoniakwerthe exquisit parallel liefen, erklärt aber dieses Parallelgehen derart, dass, wenn mehr Stickstoff ausgeschieden wird, auch mehr saures Material im Körper entsteht, welches dann das Ammoniak vor der Harnstoffsynthese mit Beschlag belegt und so zu vermehrter Ammoniakausscheidung führe. Dass die Frage, ob zur Beurtheilung einer Acidose die absolute Ammoniakmenge oder der Ammoniakcoefficient herangezogen werden muss, eine sehr wichtige ist, dürfte kaum zu bezweifeln sein; es ergiebt sich daraus die Nothwendigkeit, eine Entscheidung derselben nach dieser oder jener Richtung herbeizuführen.

Bevor wir auf unsere diesbezüglichen experimentellen Untersuchungen näher eingehen, möchten wir nochmals kurz die bis jetzt feststehenden Thatsachen über die Stellung des Ammoniak im Stoffwechsel recapituliren:

1. Die Ammoniakwerthe werden durch Alkali- und Säuregaben bis zu einem gewissen Grade vermindert resp. vermehrt [Walter[2]), Hallervorden[3]), Salkowski und Munk[4])].

2. Nach Zufuhr von Ammoniak in Form von kohlensaurem und citronensaurem Ammoniak kommt keine vermehrte Ammoniak-, sondern nur eine gesteigerte Harnstoffausfuhr zu Stande (Hallervorden, Coranda[5])].

3. Die Ammoniakausfuhr ist abhängig von der Nahrung; grosse Fettmengen steigern dieselbe und ebenso vermehrte Eiweisszufuhr, während Kohlenhydrate keinen Einfluss haben (Czerny und Keller, Schittenhelm, Schilling, Steinitz, Coranda).

4. Während bei vermehrter Eiweisszufuhr die Ammoniakmenge parallel dem Gesammtstickstoff in die Höhe geht (Camerer, Schittenhelm) steigt bei erhöhter Fettzufuhr die Ammoniakmenge einseitig in die Höhe (Steinitz, Schittenhelm).

Aus all' dem ergiebt sich die Fragestellung: Wie erklären sich die zweifellos vorhandenen engen Beziehungen zwischen Gesammtstickstoff- und Ammoniakausscheidung und von welchen Factoren ist die alimentäre Steigerung der Ammoniakausfuhr bei erhöhter Eiweisszufuhr abhängig? Wie verhält sich die Ammoniakausfuhr bei Zufuhr von allerhand stickstoffhaltigen organischen Substanzen?

1) l. c.
2) Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. 1877. Bd. VII.
3) Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. 1877. Bd. X.
4) Virch. Arch. 1878. Bd. 71.
5) Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. 1880. Bd. 12. S. 76

Experimenteller Theil.

Technische Vorbemerkungen.

Wir benutzten zu unseren Versuchen zwei gleichgrosse Foxterrier's, welche beide dieselbe Nahrung bekamen und dabei rasch ungefähr dasselbe Körpergewicht (21,5 Pfund) erreichten, bei dem sie sich auch während der ganzen Versuchsdauer, von minimalen Schwankungen abgesehen, hielten. Dieselben erwiesen sich für den Versuch für besonders geeignet, da sie den Urin gut hielten und sich leicht katheterisiren liessen, wodurch eine genaue Abgrenzung des Urins bequem durchgeführt werden konnte. Der Urin wurde, um Ammoniakverluste absolut zu vermeiden, stets in ca. 40 ccm Normalsalzsäure aufgefangen, mit Ausnahme einiger Tage, wo die Gesammtacidität bestimmt wurde. In diesen erwies er sich stets als schwach sauer; er wurde sofort verarbeitet. Die Faeces wurden nicht genau abgegrenzt, sondern die einzelnen Portionen, wie sie erhalten wurden, den entsprechenden Perioden eingereiht.

Die Nahrung beider Hunde, welche ihnen regelmässig Mittags zwischen 1 und 2 Uhr verabfolgt wurde, war folgende:

130 g Schabefleisch,
35 g Schmalz,
30 g Kartoffelstärke,
10 g Rohrzucker.

Sie entsprach, der genauen Analyse nach, einem Stickstoffgehalt von 4,78 g N. Die Wasserzufuhr wurde auf ein constantes Niveau gesetzt und den Hunden täglich ca. 400 ccm Wasser in 2 Portionen gereicht.

Stickstoff von Urin und Faeces wurden nach Kjeldahl bestimmt.

Der Ammoniakgehalt wurde nach der Krüger-Reich-Schittenhelm'schen[1]) Methode erhalten. Wir verfehlen nicht, darauf hinzuweisen, dass diese Methode, welche merkwürdiger Weise bis jetzt offenbar kaum geübt wird, in Folge ihrer einfachen und raschen Ausführung entschieden den Vorzug vor den meisten anderen Methoden verdient. Moritz[2]) hat sich jüngst über die Ammoniakbestimmungen kritisch ausgelassen, wobei er offenbar keine Kenntniss obiger Methode hatte, welche er gar nicht erwähnt. Dagegen lobt er die Folin'sche Methode vor anderen und hat dieselbe zu Ausführungen von Urinbestimmungen etwas modificirt. Er lässt dabei mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe 6—8—12 Stunden unausgesetzt Luft durch sein Ausgangsmaterial streichen, um alles Ammoniak in vorgelegte Säure zu reissen. Abgesehen davon, dass bei fortlaufenden täglichen Ammoniakbestimmungen ein Monate langes Laufen der Wasserstrahlpumpe nicht unerhebliche Mittel erfordert und auch andere grosse Missstände mit sich bringt, zeigt die Folin'sche Methode auch, was die Apparatur anbelangt, keine wesentliche Vereinfachung gegenüber unserer Methode.

1) Zeitschr. f. physiolog. Chem. Bd. 39. S. 73.
2) Arch. f. klin. Med. 1905. Bd. 83. S. 568.

Wenn einmal eine Wasserstrahlpumpe vorhanden ist, so bedarf es nur einer eisgekühlten Peligot'schen Röhre, eines langhalsigen Rundkolbens und eines Wasserbades. Damit ist der Apparat perfect und die Bestimmung lässt sich in längstens 25—30 Minuten erledigen. In der abgekürzten Bestimmungszeit bei einfachster Apparatur und in der Befähigung, die Methode auch bei eiweisshaltigen Flüssigkeiten und Geweben anzuwenden, liegt aber eben die Ueberlegenheit der Krüger-Reich-Schittenhelm'schen Methode vor den meisten anderen, vor Allem vor der Folin'schen Methode.

Die Aminosäuren wurden mit der β-Naphthalinsulfomethode von Fischer und Bergell bestimmt.

1. Verhältniss von Stickstoff und Ammoniakausscheidung beim normalen Hunde.

Die beiden an Körpergewicht und Körpergrösse ungefähr gleichen Versuchshunde hielten sich bei ein und derselben Kost ungefähr im Stickstoffgleichgewicht. Es überrascht daher nicht, dass die Ausscheidungsverhältnisse im Urin und Faeces nur unbeträchtlich von einander abwichen. Wenn man den Durchschnitt durch die verschiedenen normalen Perioden zieht, so scheidet der erste Hund im Mittel **4,41** g Stickstoff und **0,20** g Ammoniak täglich mit dem Urin aus, der zweite Hund **4,1** g Stickstoff und **0,172** g Ammoniak. Der Ammoniakcoefficient ist demnach beim ersten Hund **100 : 4,69**, beim zweiten Hund **100 : 4,27** im Mittel.

Wie beim Menschen, so bestehen auch beim Hunde geringe individuelle Schwankungen in den absoluten und in den relativen Werthen. Es ist aber bemerkenswerth, dass der Ammoniakcoefficient, welcher in den auch beim Menschen zumeist gefundenen Grenzen liegt, bei beiden Hunden in den einzelnen normalen Perioden trotz der erheblichen Schwankungen der absoluten und relativen Zahlen in den dazwischenliegenden Versuchsperioden sich durchweg wieder auf ungefähr denselben Werth einstellt. Es besteht somit bei gleicher Kost eine Constanz der absoluten und der relativen Werthe.

Wie im Urin, so differiren auch die Werthe des Kothstickstoffes in nur engen Grenzen. Die Ammoniakausscheidung im Koth erwies sich als so geringfügig, dass sie keine Berücksichtigung verdient.

2. Verfütterung von Harnstoff und Ammoniak.

Obwohl schon zahlreiche Untersuchungen darüber vorhanden sind, was aus per os eingeführtem Harnstoff und Ammoniak wird, haben wir es trotzdem für nöthig erachtet, nochmals Versuche darüber anzustellen mit besonderer Berücksichtigung des Ammoniakcoefficienten. Denn in keiner der früheren Arbeiten ist speciell auf diesen Punkt Rücksicht genommen worden, weil eben bis jetzt meist nur der absolute Ammoniakwerth in Betracht gezogen wurde.

Dementsprechend verfütterten wir an den ersten Hund vom 3. bis 5. August täglich 10 g Harnstoff, an den zweiten Hund dasselbe vom

9.—11. September und ausserdem am 13. und 14. September je 10 g Ammoniumcarbonat. Wie vorauszusehen war, ändert sich die Ammoniakausscheidung so gut wie garnicht, während die Gesammtstickstoffausscheidung der vermehrten Stickstoffzufuhr entsprechend in die Höhe geht. Ein ganz beträchtliches Absinken des relativen Verhältnisses war die Folge des einseitigen Steigens. Es geht daraus klar hervor, dass bei Verfütterung der Endproducte des Eiweissstoffwechsels, des Harnstoffs und Ammoniaks, keine Beeinflussung der absoluten Ammoniakwerthe zu Stande kommt.

3. Verfütterung von Eiweiss.

Die nächste Frage war die, ob sich der Hund dem für den Menschen gefundenen Gesetze über den Parallelismus der Ammoniak- und Stickstoffausscheidung bei erhöhter Eiweisszufuhr ebenfalls unterwirft. Wir verfütterten daher bei Hund I vom 7.—10. September täglich 30 g Caseïn und es zeigte sich, dass bei tadelloser Ausnutzung die Stickstoff- und die Ammoniakausscheidung im Urin gleichmässig in die Höhe gingen, so dass das relative Verhältniss nicht wesentlich von den normalen Werthen abweicht.

Es darf hiermit als bewiesen angesehen werden, dass der Ammoniakcoefficient derselbe bleibt, einerlei, ob viel oder wenig Eiweiss mit der Nahrung zugeführt wird. Es besteht also ein festes Abhängigkeitsverhältniss der Ammoniakausfuhr von der Grösse des Eiweissumsatzes.

4. Verfütterung von Aminosäuren.

Das Parallelgehen der Ausscheidung von Stickstoff und Ammoniakstickstoff könnte ihren einzigen Grund darin haben, dass mit dem Eiweisscomplex stets starke Säuren (Phosphorsäure, Schwefelsäure) zugeführt werden, deren Ammoniak steigernde Wirkung selbstverständlich keinem Zweifel unterliegt. Es könnte aber auch sein, dass beim Zerschlagen der Bausteine des Eiweissmoleküls, der Aminosäuren, in den Organen, wobei als Endprodukte Ammoniak und Harnstoff entstehen, beständig ein bestimmter Procentsatz des neugebildeten Ammoniaks der Harnstoffsynthese entgeht, in die Niere gelangt und da ausgeschieden wird, ähnlich, wie z. B. auch nur ein gewisser sich ziemlich constant haltender Procentsatz der im Organismus permanent gebildeten Harnsäure aus dem Körper eliminirt wird, obwohl das Bestreben besteht die Harnsäure zu Harnstoff zu zerschlagen und als solche auszuscheiden. Endlich aber könnten die Aminosäuren selber oder secundäre, beim Abbau derselben entstehende saure Producte des intermediären Stoffwechsels als Säuren wirken und so eine reactive Ammoniaksteigerung bewirken.

In erster Linie studirten wir den Einfluss der einfachsten Aminosäure, des Glykokolls. Der erste Hund erhielt am 9. u. 10. August je **15 g**. Es zeigte sich sofort ein paralleles Ansteigen des Gesammtstickstoffs und des Ammoniakstickstoffs, so dass der normale Ammoniakcoefficient keine Aenderung erfuhr (Mittelzahlen: N = 6,85 g, Ammoniak-N = 0,3 g, Verhältniss 100 : 4,4). Auch der zweite Hund, welcher vom 25.—27. August täglich **20** g Glykokoll bekam, zeigte dieselben Ver-

hältnisse (Mittelzahlen: N = 7,33 g, Ammoniak-N = 0,339 g, Verhältniss 100 : 4,441). Aus diesen Zahlen geht bereits hervor, dass die Verfütterung freier, reiner Aminosäuren genau dieselben Erscheinungen hervorzurufen vermag, wie die Verfütterung des ganzen Eiweissmoleküls, wobei freilich die Steigerung der Stickstoff- und Ammoniakausscheidung im Urin prompter erfolgt, wie bei der Verfütterung des ganzen Eiweissmoleküls, was zwanglos darauf zurückgeführt werden kann, dass zum Zerschlagen des letzteren eine bestimmte Zeit benöthigt wird.

In tadelloser Uebereinstimmung hiermit steht das Versuchsresultat, welches nach Verabreichung von inactivem Alanin per os erhalten wurde. Der zweite Hund bekam vom 2.—5. September je **20 g** Alanin. Die Folge war ein Ansteigen des Gesammtstickstoffes und des Ammoniakstickstoffes im Urin, ohne dass sich der Ammoniakcoefficient irgendwie änderte (Mittelzahlen : N = 7,45 g, Ammoniak-N = 0,311 g, Verhältniss 100 : 4,13).

Um zu erfahren, wie schnell Glykokoll und Alanin einen Einfluss auf die Ausscheidungsgrössen bewirken, haben wir an zwei Tagen die Versuchsanordnung insofern geändert, als wir die Aminosäuren nicht wie gewöhnlich in gelöstem Zustand dem Futter beimischten, sondern sie in wässriger Lösung morgens 8 Uhr per Schlundsonde verabreichten und das Fressen erst gegen 2 Uhr Mittags gaben. Der Urin wurde nunmehr in mehreren Portionen aufgefangen. Das Resultat, welchem zum Vergleich ein Tag der Vorperiode und ein Tag der Harnstoffperiode gegenüber gestellt ist, findet sich in folgender Tabelle:

Grösse der Ammoniakausscheidung in den einzelnen Tagesabschnitten.

Hund	Periode	Datum	Tageszeit	Nahrungs-N	Menge	N	NH_3-N	N : NH_3-N
I	Vorperiode	31. 7.	8 V. bis 2 M.	4,78	31	0,57	0,05	100 : 8,7
			2 M. „ 8 A.	—	99	1,09	0,036	100 : 3,6
			8 A. „ 8 V.	—	130	2,2	0,091	100 : 4,1
	Harnstoff	4. 8.	8 V. „ 1 M.	9,48	152	2,00	0,06	100 : 3,0
			1 M. „ 5 M.	—	112	2,28	0,049	100 : 2,2
			5 M. „ 11 A.	—	176	2,12	0,039	100 : 1,85
			11 A. „ 8 V.	—	88	1,43	0,065	100 : 4,64
II	Glykokoll	27. 8.	8 V. „ 2 M.	8,48	105	2,19	0,141	100 ; 6,71
			2 M. „ 10 A.	—	220	3,93	0,224	100 : 5,74
			10 A. „ 8 V.	—	135	2,27	0,17	100 : 7,68
	Alanin	5. 9.	8 V. „ 2 M.	7,92	192	2,75	0,12	100 : 4,36
			2 M. „ 10 A.	—	198	2,85	0,12	100 : 4,2
			10 A. „ 8 V.	—	226	1,5	0,07	100 : 4,7
	Alanin + Na_2CO_3	6. 9.	8 V. „ 2 M.	7,92	112	2,73	0,054	100 : 1,98
			2 M. „ 10 A.	—	132	2,45	0,103	100 : 4,2
			10 A. „ 8 V.	—	184	2,05	0,089	100 : 3,6

Es geht daraus hervor, dass gleichzeitig mit der Steigerung des Stickstoffs schon in der ersten von Morgens 8 Uhr bis Mittags 2 Uhr gelassenen Urinportion, welche unter directem, durch nichts

getrübtem Einfluss der verfütterten Aminosäuren steht, ein paralleles Ansteigen der Ammoniakmenge constatirt wurde.

Die weiteren Untersuchungen hatten den Zweck, die Ursache der Ammoniaksteigerung festzustellen. Die Bestimmung der Harnacidität nach Moritz führte, wie die folgende Tabelle zeigt, zu keinem Resultate.

Aciditätstabelle. (Hund II.)

Periode	Datum	Tageszeit	NH_3-N	N : NH_3-N	Acidität von 10 ccm = ccm $^1/_{10}$ NaOH
Zwischenperiode	30. 8.	—	0,126	100 : 3,65	0,7
	31. 8.	—	0,171	100 : 4,85	1,0
	1. 9.	—	0,169	100 : 4,69	1,05
Alanin	2. 9.	—	0,196	100 : 3,3	0,8
	3. 9.	—	0,374	100 : 4,56	1,0
	4. 9.	—	0,364	100 : 4,3	0,6
	5. 9.	8 V. bis 2 M.	0,12	100 : 4,36	0,4
		2 M. „ 10 A.	0,12	100 : 4,2	1,2
		10 A. „ 8 V.	0,07	100 : 4,7	0,35

Es scheint demnach durch Aminosäurenverfütterung trotz der dadurch bedingten Ammoniakvermehrung im Urin auf die Acidität des Harnes, so weit sie nach der Moritz'schen Modification bestimmt werden kann, kein Einfluss zu Stande zu kommen.

Es mussten also andere Wege eingeschlagen werden. Wir verabreichten daher am 6. September Morgens 8 Uhr dem zweiten Hunde zusammen mit 20 g Alanin 3,0 g Natriumcarbonat und sammelten den Urin in einzelnen Portionen. Während an den übrigen Tagen der Urin stets neutral oder schwach sauer sich verhalten hatte, reagirte nunmehr die Morgenportion sofort bei der Entnahme stark alkalisch. Bei der weiteren Verarbeitung zeigte sich ein Absinken der Ammoniakausscheidung in der ersten Portion, wodurch der Coefficient anstatt wie am Vortage auf 4,36, sich auf 1,98 einstellte. An den übrigen Tagesportionen ist keine erhebliche Beeinflussung zu erkennen. Es schien nach diesem Versuch, als ob in der That eine Säurewirkung vorhanden wäre.

Ein Versuch an Hund I, welcher am 1. September die Wirkung der Verfütterung von 28 g asparaginsauren Natriums zeigen sollte, ergab ein ähnliches Resultat. Hier kam es überhaupt zu keiner Steigerung der Ammoniakmenge, obwohl der Gesammtstickstoff entsprechend der Menge der verfütterten Aminosäure in die Höhe gegangen war. Die grosse mit dem Präparat verfütterte Natriummenge machte ihre die Ammoniakausfuhr herabsetzende Wirkung in hohem Maasse geltend, so dass der Ammoniakwerth am Tage der Asparaginverfütterung 0,09, am Tage darauf 0,07 g betrug. Das relative Verhältniss sank in Folge dessen sehr stark ab, auf 100:1,28 resp. 100:1,38.

Aus diesen Versuchen, welche allerdings noch dringend der Erweiterung bedürfen, scheint es uns mit Wahrscheinlichkeit hervorzugehen, dass wenigstens ein Theil der Ammoniak steigernden Wirkung der

Aminosäuren auf ihre eigenen sauren Eigenschaften und die ihrer intermediären Zwischenstufen zurückzuführen ist.

Da es nun gelang, in den Tagen der Verfütterung von i-Alanin erhebliche Quantitäten von l-Alanin direct aus dem Urin zu isoliren[1]), so muss man daraus wohl annehmen, dass der Organismus mit diesen Producten überschwemmt war und auf ihren sauren Charakter mit einer neutralisirenden Ammoniaksteigerung reagirte. Dass aber diese Erscheinung nicht allein von dem Eintritt körperfremder Aminosäuren, wie des l-Alanins, in die Circulation abhängt, zeigen die Tage der Glykokollfütterung.

Hier ist wohl der Platz auf die früheren Versuche über die Beziehungen der Aminosäuren zum Stoffwechsel und besonders zum Stickstoff- und Ammoniakstoffwechsel näher einzugehen. Es ist eine durch Schultze und Nencki[2]), Salkowski[3]), Salaskin[4]) und Hofmeister[5]) u. A. erwiesene Thatsache, dass die Aminosäuren in Harnstoff übergehen. In jüngerer Zeit hat besonders Stolte[6]) in Hofmeister's Laboratorium darüber Versuche angestellt und bei intravenöser Application von Monoaminosäuren an Kaninchen gefunden, dass die aromatischen Monoaminosäuren, Tyrosin und Phenylalanin, keine sichere Vermehrung des Harnstoffs hervorrufen, dass Alanin, Asparaginsäure und Glutaminsäure zum grossen Theil als Harnstoff, zum kleineren Theil aber wieder als Monoaminosäuren ausgeschieden werden und dass endlich Glykokoll und Leucin so schnell im Körper zu Harnstoff umgesetzt werden, dass nur sehr grosse Mengen einen Durchtritt der verabreichten Aminosäure hervorrufen. Damit stehen im Einklang Versuche von Abderhalden und Bergell[7]), welche bei Zufuhr kleiner Mengen von Glykokoll i-Alanin. Leucin, Phenylalanin per os die genannten Aminosäuren im Urin nicht wiederfanden und eben so wenig Glykokoll, wenn es in kleiner Menge subcutan verabreicht wurde. Auch Rahel Hirsch[8]) konnte am Hunde nach Verabreichung von 10 g Glykokoll per os nichts davon aus dem Urin zurückerhalten. Sobald aber grosse Mengen verabreicht werden. erscheint auch das Glykokoll im Urin. Dies hat Salkowski[9]) am Kaninchen nach Verfütterung von 25 g mit Sicherheit erwiesen und auch Salaskin und Kowalevsky[10]) gelang es, nach intravenöser Application von 17 g Glykokoll dasselbe zum Theil im Urin wieder zu finden. Daraus geht also hervor, dass, sobald grössere Mengen Monoaminosäuren in freiem Zustand einverleibt sind, dieselben nicht schnell genug zerlegt werden können, sondern unverändert in die Circulation gelangen.

1) Siehe die folgende Arbeit.
2) Zeitschr. f. Biologie. Bd. 8. S. 124.
3) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 4. S. 100.
4) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 25. S. 128.
5) Archiv f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 37. S. 426.
6) Hofmeister, Beiträge z. chem. Physiol. u. Path. Bd. 5. S. 15.
7) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 39. S. 9.
8) Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1905. Bd. 1. S. 141.
9) l. c.
10) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1904. Bd. 22. S. 410.

Ein Kreisen von Aminosäuren im Blut und ein Auftreten derselben im Urin findet sich auch bei allerhand Krankheitszuständen. Die Angaben darüber mehren sich derart, dass dieser Zustand zweifellos viel häufiger besteht, als man bislang angenommen hat. Abgesehen von der Phosphorvergiftung und der acuten gelben Leberatrophie, für welche das Auftreten von Aminosäuren im Urin schon längst bekannt ist, wurden in letzter Zeit von Ignatowski[1]) bei Gicht, Pneumonie und Leukämie, von Abderhalden[2]) bei Diabetes und von Abderhalden und Schittenhelm[3]) bei Cystinurie, chronischem Icterus und bei der Narkose Aminosäuren aus dem Urin isolirt[4]).

Aus all' diesen Befunden geht hervor, dass die Aminosäuren als solche in die Circulation gelangen: bei ihren mehr oder weniger sauren Eigenschaften ist es klar, dass sie unter diesen Umständen als Säuren wirken müssen.

Aber auch kleinere Mengen von Aminosäuren werden wohl ihre sauren Eigenschaften geltend machen, sei es nun als solche oder in Form ihrer bis heute noch nicht sicher festgestellten Abbauprodukte, die als intermediäre Zwischenstufe beim Uebergang der Aminosäure in Harnstoff resp. Ammoniak auftreten müssen. Dies scheint uns ziemlich sicher daraus hervorzugehen, dass bei Verabreichung des Natriumsalzes so ziemlich die ganze ammoniaksteigernde Wirkung ausfällt. Schon früher ist auf die Ammoniakausscheidung nach Verabreichung von Aminosäuren Rücksicht genommen worden. Schultze und Nencki[5]) bestimmten bei ihrem Hunde Harnstoff, Gesammtstickstoff und Ammoniak im Urin.

Die folgende Tabelle zeigt die von ihnen erhaltenen Zahlen, welche mit unseren Resultaten gut übereinstimmen[6]):

Datum	Harnmenge	Harnstoff	N aus Harnstoff	N direct	N als NH_3	
25.	302	3,76	—	—	0,273	—
26.	250	7,187	3,30	3,42	0,1977	15 g Glykokoll
27.	345	9,47	4,32	**4,22**	**0,3703**	do.
28.	265	3,81	2,31	2,33	0,2435	—
29.	332	3,78	1,85	1,76	0,2626	—

Schultze und Nencki sind auf die recht deutliche Ammoniaksteigerung nicht weiter eingegangen. Dagegen haben Salaskin und

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1904. Bd. 42. S. 371.

2) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1905. Bd. 44. S. 15.

3) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1905. Bd. 45.

4) Hierher gehören auch die soeben veröffentlichten Untersuchungen von Embden und Reese und Plaut und Reese (Hofm. Beiträge. Bd. VII. S. 411 bis 433), deren Berücksichtigung für vorliegende Arbeiten nicht mehr möglich war.

5) l. c.

6) Die Tabelle zeigt, wie schon Salkowski hervorhob, bemerkenswerthe Fehler, indem der an dem gefundenen Harnstoff berechnete N den gefundenen Gesammtstickstoff übersteigt. Da es uns nur auf den Gesammtstickstoff und den Ammoniakstickstoff resp. ihr Verhältniss ankommt, so können wir die Tabelle trotzdem vergleichsweise wenigstens verwerthen.

Kowalevsky die Ammoniakausscheidung nach intravenöser Glykokollverabreichung am Hunde weiter verfolgt und kamen zu den Schlussfolgerungen, dass einmalige Injection bedeutender Glykokollmengen erhöhten Ammoniakgehalt des Blutes bedingt, dass das Blut sich des Glykokolls schnell entledigt und dasselbe theilweise (zum geringeren Theil) mit dem Harn ausscheidet, theilweise den Geweben abgiebt, dass endlich, da Glykokoll in den Geweben nicht ausfindig zu machen war, dasselbe wohl dort Umwandlungen erfährt. Am nächsten liegt nach ihnen der Gedanke, dass es unter Ammoniakentwicklung zersetzt wird, worauf die NH_3-Anhäufung im Blut hindeutet. Die Umwandlung des einverleibten Glykokolls, jedenfalls des grössten Theiles desselben im Harnstoff, findet also augenscheinlich in der Weise statt, dass sich aus ihm zuerst kohlensaures resp. carbaminsaures Ammoniak entwickelt.

Das Absinken der Ammoniakausscheidung bei gleichzeitiger Verfütterung von Soda und das Ausbleiben jeder Ammoniaksteigerung im Asparaginsäure-Versuche infolge der Eingabe der Säure als Natriumsalz, wo im Gegentheil sogar ein Absinken zu constatiren war, geben keine Stütze dafür, dass bei Zerlegung dieser Säuren im Organismus regelmässig Ammoniak in seiner Eigenschaft als Spaltungsprodukt in die Circulation gelangt. Vielmehr ist wahrscheinlich der grösste Theil des in die Circulation und in den Urin gelangenden Ammoniaks als der vorübergehende Ausdruck einer Acidose anzusehen.

Wenn also bei der Zerlegung von Aminosäuren in den Organen freies Ammoniak vor der Harnstoffbildung entsteht, so würde dieses im Wesentlichen nur in dem Maasse in die Blutbahn resp. in den Urin gelangen, als es zur Neutralisation der denselben Weg gehenden sauren Produkte, welche den der Zerlegung in den Organen entgangenen Antheil der Aminosäuren ausmachen und vielleicht bei ihrem weiteren Abbau entstehen, benöthigt wäre.

Gegen die Annahme, dass die bei Glykokoll etc. im Urin auftretende Ammoniakvermehrung ihre Ursache in einer Ausschwemmung von intermediär entstandenem kohlensaurem Ammoniak hätte, spricht ferner entschieden der Umstand, dass auch bei Verfütterung von grossen Mengen kohlensauren Ammoniaks keine vermehrte Ammoniakausscheidung im Urin eintritt.

5. Verfütterung von Harnsäure.

Nachdem der Einfluss der im intermediären Stoffwechsel beständig auftretenden Aminosäuren auf den Stickstoff und das Ammoniak festgestellt war, schien es uns von grossem Interesse, des Weiteren den Einfluss eines intermediären Stoffwechselproduktes festzustellen, welches nicht dem Eiweissmolekül seine Entstehung verdankt. Nachdem uns mehrere Versuche, Guanidin in grösseren Mengen zu verfüttern, dadurch fehlgeschlagen war, dass die Hunde sofort erbrachen, wählten wir die Harnsäure. Auch dieser Art der Versuchsanordnung stellten sich gewisse Schwierigkeiten entgegen, indem von der verabreichten Harnsäure nur ein gewisser Procentsatz resorbirt wird. Immerhin ist das Versuchsresultat ein so klares, dass es keinen Zweifel über den Einfluss der Harnsäure lässt.

Der erste Hund bekam vom 23.—28. August täglich 12 g Harnsäure mit der Nahrung, von der er jedoch nur etwa **2,7 g** mit einem Stickstoffgehalt von **0,9 g** täglich verwerthete. Es zeigte sich bereits am zweiten Tag der Zufuhr ein gemeinsames Hinaufgehen von Gesammtstickstoff und Ammoniakstickstoff, so jedoch, dass die Ammoniakausscheidung offenbar intensiver ansteigt wie der Gesammtstickstoff. (Mittelzahlen: N = 4,81 g, Ammoniak-N = 0,27 g, Verhältniss 100 : 5,4). Die geringe Verschiebung zu Gunsten der Ammoniakausscheidung, welche 0,3 g an verschiedenen Tagen übersteigt, prägt sich aus im Ammoniakcoefficienten, welcher ziemlich hoch über den normalen Mittelwerth hinausgeht (5,4 anstatt normalerweise 4,69). Es geht daraus offenbar hervor, dass auch die Harnsäure als Säure wirkt und zwar offenbar erheblich intensiver als die Aminosäuren.

Dieses Verhalten der Harnsäure ist auch noch nach einer anderen Richtung hin von Interesse. Bekanntlich ist es noch eine umstrittene Frage, in welcher Form die Harnsäure im Körper kreist, ob organisch oder anorganisch gebunden. Wenn die Harnsäure aber eine Ammoniaksteigerung als Ausdruck einer Acidose hervorzubringen vermag, so kann man sich diesen Umstand doch nur damit erklären, dass sie dem Körper anorganisches Alkali entzieht. Damit ist aber auch der Schluss gerechtfertigt, dass die Harnsäure, wenigstens wenn sie in grösserer Menge in den Körper kommt, in anorganischer Bindung im Körper kreist.

6. Verfütterung von Thymonukleinsäure.

Wir suchten uns endlich noch darüber zu informiren, wie sich wohl die Muttersubstanz der Harnsäure, die Nukleinsäure, zu unserer Fragestellung verhielt. Wir verfütterten daher an Hund I am 13. und 14. August je 25 g reines α-thymonukleinsaures Natrium. Leider ging uns durch ein Missgeschick die Urinportion des zweiten Tages verloren, ohne dass jedoch dieser Umstand das Resultat zu trüben vermochte.

Zunächst war der Hund in seinem Allgemeinzustand erheblich geschädigt. Er verlor seine Lebhaftigkeit, lag den ganzen Tag zusammengekauert auf einer Stelle und frass nur widerwillig sein Futter. Sodann zeigte sich ein recht erheblicher Einfluss auf den Stoffwechsel, der sich einerseits darin kundgab, dass der Hund an Körpergewicht etwas zurückging, andererseits erhob sich die Stickstoffausscheidung und vor Allem auch die Ammoniakausscheidung zu erheblichen Werthen (0,385 g am 17. August anstatt normaler Weise 0,20 g Ammoniak) und zwar stieg die Ammoniakmenge noch zu einer Zeit an, wo die Stickstoffausscheidung bereits im Rückgang begriffen war (17. August). Dadurch kam es auch zu einem erheblichen Anstieg des relativen Verhältnisses, welches am 17. August mit 100 : 7,2 den höchsten Werth erreichte, den wir überhaupt bei den Hunden erhalten haben. Es kann also kaum ein Zweifel darüber bestehen, dass es, obwohl die Nukleinsäure als Natriumsalz gereicht wurde, doch zu einer erheblichen Acidose kam.

Bemerkenswerth ist die lange Nachwirkung der Nukleinsäure, dieselbe steht im Einklang mit den Versuchsresultaten Bloch's[1], welcher

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1905. Bd. 83. S. 499.

beim Menschen ebenfalls eine protrahirte, über Tage sich hinziehende Ausscheidung der Nukleinsäure feststellen konnte. Immerhin ist es von Bedeutung, dass der gesunde Hund, genau wie der Mensch, die erhaltene Nukleinsäure in seinen Organen aufzustapeln scheint und dieselbe erst allmälig wieder zur Ausscheidung giebt. Diese Thatsache macht es nothwendig, grosse Vorsicht walten zu lassen bei Schlüssen, welche man aus der protrahirten Ausscheidung der Nukleinsäure bei gesunden und kranken Individuen etwa suchen wollte.

Die der Nukleinsäure zukommende Giftwirkung, wie sie von Schittenhelm und Bendix[1]) für Mäuse und Kaninchen gefunden wurde, macht sich auch beim Hunde geltend. Dies geht hervor aus den oben angeführten Beobachtungen an Hund 1 und aus den Erfahrungen, welche wir später nochmals bei der Verfütterung von 20 g reiner freier α-Thymonukleinsäure an demselben Hund machten. Der Hund fing bereits einige Stunden nach der Verabreichung an zu brechen und erbrach auch den Tag darauf alles ihm Dargereichte: darnach verweigerte er 2 Tage lang das Fressen und zeigte in seinem Allgemeinzustand ungefähr dasselbe Bild, das er bei der Verfütterung von thymonukleinsaurem Natrium geboten hatte. Es mahnt diese Beobachtung zu einiger Vorsicht bei Anwendung von Nukleinsäurepräparaten am Menschen.

Betrachtet man die gesammten Resultate von dem Gesichtspunkt aus: Welche Schlüsse ergeben sich für die Stellung des Verhältnisses Stickstoff zu Ammoniakstickstoff bei der Beurtheilung einer Acidose? — so scheint uns mit Sicherheit aus den Versuchen hervorzugehen, dass in der That nur die dauernde Verfolgung der absoluten Ammoniakmenge und des Ammoniakcoëfficienten einen sicheren Einblick in das Bestehen oder Nichtbestehen einer Acidose geben kann. Ein Ansteigen der absoluten Ammoniakmenge beweist, wenn auch die Aminosäuren des Eiweissmoleküls, ebenso wie die darin enthaltenen anorganischen Säuren, in Folge ihrer eigenen sauren Eigenschaften eine reactive Steigerung des Ammoniaks hervorrufen, eben nur einen vermehrten Umsatz von stickstoffhaltigem Material, vor Allem Eiweiss, so lange der Anstieg parallel der Stickstoffausscheidung verläuft. Er tritt also physiologisch auf bei gesteigerter Verabreichung von stickstoffhaltigem Material und pathologischer Weise bei vermehrtem Zerfall stickstoffhaltiger Körperbestandtheile. Obwohl aber eine derartige Steigerung der Ammoniakausscheidung im Urin in engster Beziehung zur Gesammtstickstoffausscheidung steht, kann man doch nach unseren Feststellungen von einer Acidose reden.

Eine Säuerung aber, wie sie z. B. beim Diabetes zu Stande kommt durch das Auftreten der β-Oxybuttersäure und der Acetessigsäure oder bei einer alimentären Ueberschwemmung des Organismus mit Fettsäuren, muss sich kundgeben durch ein Verschieben des Verhältnisses nach oben in Folge einseitigen Steigens des Ammoniaks.

---

1) Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 1905. Bd II. S. 167.

Will man also einen Einblick in eine Säuerung erhalten, die nicht direct vom stickstoffhaltigen Material abhängig ist, so muss der Ammoniakcoëfficient zu ihrer Erkennung herangezogen werden. Wir haben also hier gewissermaassen ein differentialdiagnostisches Mittel, über die Art der Acidose Aufschlüsse zu erhalten.

Zum Schluss möchten wir noch mit wenigen Worten auf die Stickstoffbilanz bei unseren Versuchen zu sprechen kommen. Dieselbe verlief bei beiden Hunden vollständig gleichartig, indem beide mit einem geringen Plus an N abschliessen, welches ziemlich gleichmässig auf die einzelnen Perioden vertheilt ist. Vor Allem besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen den Vorperioden und den normalen Zwischenperioden einerseits und den Perioden der Verfütterung von Aminosäuren und Harnsäuren andererseits. Es geht also daraus hervor, dass diese Producte offenbar nicht zum Stickstoffansatz verwerthet werden können. Ein leichter Stickstoffansatz findet dagegen statt im Verlauf der Caseinperiode, während ein geringer Stickstoffzerfall vielleicht in der Periode der Verfütterung von nukleinsaurem Natrium eintritt, wie wir glauben, als Ausdruck der Schädlichkeit dieses Körpers.

A. Hund I.

Tabelle des Stoffwechselversuchs.

Perioden	Datum	Nahrungs-N	Urin				Stuhl			Bemerkungen
			Menge	N	$(NH_3)N$	$N : (NH_3)N$	Menge	N	$(NH_3)N$	
Vorperiode	29. 7.	4,78	355	4,04	0,213	100 : 5,3				
	30. 7.	—	265	3,54	0,213	100 : 5,9				
	31.*) 7.	—	260	3,86	0,176	100 : 4,4	112,5	2,1	0,072	
	1. 8.	—	260	3,22	0,14	100 : 4,4				
	2. 8.	—	445	4,16	0,19	100 : 4,6				
Harnstoff, täglich 10 g Harnstoff = 4,7 g N	3. 8.	**9,48**	565	**8,29**	0,196	**100 : 2,4**				Wird in gelöstem Zustande Morgens dem Hund nüchtern per Schlundsonde eingegeben.
	4.*) 8.	—	528	**7,83**	0,213	**100 : 2,7**	61,0	1,17	0,032	
	5. 8.	—	340 (?)	5,04	0,184	100 : 3,6				
	6. 8.	4,78	285	4,2	0,209	100 : 4,98				
	7. 8.	—	405	4,48	0,224	100 : 5,0	42,1	0,97	—	
	8. 8.	—	420	4,24	0,260	100 : 6,1				Urin theilweise verloren gegangen.
Glykokoll täglich 15 g = 2,8 g N	9. 8.	**7,58**	610	**6,8**	**0,3**	100 : 4,4	40,5	0,81	0,017	
	10. 8.	—	400	**6,9**	**0,3**	100 : 4,4				
	11. 8.	4,78	510	4,3	0,215	100 : 5,0	33,5	0,67	—	
	12. 8.	—	400	4,1	0,151	100 : 3,77				
α-Thymo-nucleinsaures Natrium täglich 25 g = 2,96 g N	13. 8.	**7,74**	425	4,9	0,126	100 : 2,6	40,78	1,03	0,02	Menge der Purinbasen in den Faeces nach Aufschluss durch H_2SO_4 betrug 0,033 g als N.
	14. 8.	—	verloren							
	15. 8.	4.78	540	**7,5**	**0,347**	100 : 4,56				
	16. 8.	—	585	**6,07**	**0,323**	100 : 5,4				
	17. 8.	—	460	**5,35**	**0,385**	100 : 7,2				
	18. 8.	—	600	**5,15**	**0,276**	100 : 5,4	87,0	1,92	—	Der Hund war, obwohl er sein Futter frass, ersichtlich krank.
	19. 8.	—	455	**5,04**	**0,286**	100 : 5,7				
	20. 8.	—	450	4,52	0,255	100 : 5,7				
	21. 8.	—	495	3,36	0,161	100 : 4,9				
	22. 8.	—	480	4,19	0,26	100 : 6,3				

*) An den mit einem Stern bezeichneten Tagen wurde der Urin portionsweise aufgefangen und in den jedesmaligen einzelnen Portionen die Stickstoff- und Ammoniakwerthe bestimmt.

Perioden	Datum	Nahrungs-N	Urin Menge	Urin N	Urin $(NH_3)N$	Urin $N : (NH_3)N$	Stuhl Menge	Stuhl N	Stuhl $(NH_3)N$	Bemerkungen
Harnsäure täglich 12 g = 4,0 g N.	23. 8.	**8,78**	640	4,0	0,196	100 : 4,9	206,8	20,44	—	In der gesammten Fäcesmenge werden nach Aufschluss durch H_2SO_4 in reiner Form wiedergefunden **55,84** g Harnsäure = 18,61 Harnsäure-N. Nach Abzug der wiedergefundenen Harnsäure von der eingegebenen bekommt demnach der Hund nur täglich 2,7 g, enthaltend 0,9 g Stickstoff. Die Stickstoffzufuhr in diesen Tagen ist demnach in Wahrheit = 5,68 g zu setzen.
	24. 8.	—	890	**5,9**	**0,235**	100 : 3,98				
	25. 8.	—	600	**5,17**	**0,314**	100 : 6,1				
	26. 8.	—	435	**5,38**	**0,316**	100 : 5,94				
	27. 8.	—	370	**5,47**	**0,296**	100 : 5,46				
	28. 8.	—	450	3,95	**0,235**	100 : 6,0				
	29. 8.	4,78	505	5,17	0.158	100 : 3.07	14,5	0.77	—	
	30. 8.	—	335	4,45	0,193	100 : 4,4				
	31. 8.	—	370	4,49	0,218	100 : 4,95				
Asparaginsaures Natrium 28 g = 2,52 g N	1. 9.	**7,3**	795	**6,89**	**0,086**	100 : 1,25	78.0	2,64	—	
	2. 9.	4,78	440	4,16	**0,072**	100 : 1,37				
	3. 9.	—	380	4,2	0.144	100 : 3,42				
	4. 9.	—	420	4,2	0,252	100 : 6,0				
	5. 9.	—	255	4,59	0,166	100 : 3,66				
	6. 9.	—	385	4,9	0,182	100 : 3,7				
Casein täglich 30 g = 3,57 g	7. 9.	**8,35**	350	**6,36**	**0,218**	100 : 3,46	112.5	1,94	—	
	8. 9.	—	470	**7,22**	**0,405**	100 : 5,62				
	9. 9.	—	460	**6,93**	**0,357**	100 : 5,17				
	10. 9.	—	515	**7,27**	**0,391**	100 : 5,43				
	11. 9.	4,78	470	4,22	0,282	100 : 6,71	79,2	1,62	—	
	12. 9.	—	450	3,71	0,158	100 : 4,27				
	13. 9.	—	305	3,73	0,228	100 : 6,16				
	14. 9.	—	425	5,18	0,221	100 : 4,3				
Nucleinsäure 20g = 2,453 g N	15. 9.	?	700	3,36	0,186	100 : 5,63	21,5	0,686	—	Nach Eingabe der Nucleinsäure erbrach der Hund am Abend die eingegebene Nahrung in mehreren Portionen; in den nächstfolgenden Tagen frass er überhaupt nichts, nahm hingegen viel Wasser zu sich.
	16. 9.	—	535	2,39	0,029	100 : 1,26				
	17. 9.	—	345	2,8	0,062	100 : 2,2				
	18. 9.	?	630	5,69	0,177	100 : 3,16				

Hund I. Mittelwerte.

Perioden	Datum	Nahrungs-N	Urin Menge	Urin N	Urin $(NH_3)N$	Urin $N : (NH_3)N$	Stuhl Menge	Stuhl N	Stuhl $(NH_3)N$
Vorperiode	29. 7.—2. 8.	4,78	317	3,76	0,186	100 : 4,9	22,5	0,42	0,014
Harnstoff*)	3.—4. 8.	**9,48**	547	**8,6**	0,205	**100 : 2,6**	20.3	0,39	0,011
	6.—8. 8.	4,78	370	4,31	0,231	100 : 5,21	14,0	0,32	—
Glykokoll	9.—10. 8.	**7,58**	502	**6,85**	**0,300**	100 : 4,4	20,3	0,41	0,009
	11.—12. 8.	4,78	455	4,2	0,183	100 : 4.39	16,8	0,32	—
Nucleinsaures Natrium	13.—14. 8.	**7,74**	—	—	—	—	20,39	0,52	0,01
Nucleinsaures Na Nachperiode	15.—22. 8.	4,78	508	**5,15**	**0.287**	**100 : 5,65**	11,0	0,24	—
Harnsäure	23.—28. 8.	**8,78**	594	4,81	**0,265**	**100 : 5,4**	34,4	3,41	—
	29.—31. 8.	4,78	403	4,7	0,19	100 : 4,15	4,8	0,26	—
Asparaginsaures Na	1. 9.	**7.3**	795	**6,89**	**0,086**	**100 : 1,25**	13	0,44	—
Natrium-nachwirkung	2. 9.	4,78	440	4,16	**0,072**	**100 : 1,37**			
	3.—6. 9.	4,78	380	4,47	0,186	100 : 4,15			
Casein	7.—10. 9.	**8,35**	449	**6,94**	**0,343**	100 : 4,9	28,1	0,49	—
	11.—14. 9.	4,78	413	4,21	0,222	100 : 5,36	19,8	0,409	—

*) Der 3. Harnstofftag, 5. 8., ist bei der Berechnung des Mittelwertes für den Urin weggeblieben wegen des stattgehabten Urinverlustes.

Stickstoffbilanzen.

Periode	Datum	Bilanzaufstellung:	
Vorperiode	29. 7. bis 2. 8.	N-Einfuhr Kost: 23.9 N-Ausfuhr Urin: 18,82 N-Ausfuhr Koth: 2,1	Gesammt-N-Einfuhr: 23.9 Gesammt-N-Ausfuhr: 20,92 Bilanz: Plus 2,98
Harnstoffperiode	3. bis 5. 8.	—	—
	6. bis 8. 8.	N-Einfuhr Kost: 14,34 N-Ausfuhr Urin: 12,92 N-Ausfuhr Koth: 0,97	Gesammt-N-Einfuhr: 14,34 Gesammt-N-Ausfuhr: 13,89 Bilanz: Plus 0,45
Glykokollperiode	9. bis 10. 8.	N-Einfuhr Kost: 9,56 N-Einfuhr Zulage: 5,6 N-Ausfuhr Urin: 13,7 N-Ausfuhr Koth: 0,81	Gesammt-N-Einfuhr: 15,16 Gesammt-N-Ausfuhr. 14,51 Bilanz: Plus 0,65
	11. bis 12. 8.	N-Einfuhr Kost: 9,56 N-Ausfuhr Urin: 8.4 N-Ausfuhr Koth: 0,67	Gesammt-N-Einfuhr: 9,56 Gesammt-N-Ausfuhr: 9,07 Bilanz: Plus 0.49
Nucleinsaures Natrium	13. bis 14. 8.	—	—
	15. bis 22. 8.	N-Einfuhr Kost: 38,24 N-Ausfuhr Urin: 41,18 N-Ausfuhr Koth: 1,92	Gesammt-N-Einfuhr: 38,24 Gesammt-N-Ausfuhr: 43,10 Bilanz: Plus 4,86
Harnsäureperiode	23. bis 28. 8.	N-Einfuhr Kost: 28,68 N-Einfuhr Zulage: 24,0 N-Ausfuhr Urin: 29,87 N-Ausfuhr Koth: 20,44	Gesammt-N-Einfuhr: 52,68 Gesammt-N-Ausfuhr: 50,31 Bilanz: Plus 2,37
	29. bis 31. 8.	N-Einfuhr Kost: 14,54 N-Ausfuhr Urin: 14,11 N-Ausfuhr Kost: 0,77	Gesammt-N-Einfuhr: 14,54 Gesammt-N-Ausfuhr: 14,88 Bilanz: Minus 0,34
Asparaginsaures Natrium	1. 9.	N-Einfuhr Kost: 4,78 N-Einfuhr Zulage: 2,52 N-Ausfuhr Urin: 6,89	Gesammt-N-Einfuhr: 7,30 Gesammt-N-Ausfuhr: 6,89 Bilanz: Plus 0,41
	2. bis 6. 9.	N-Einfuhr Kost: 23,9 N-Ausfuhr Urin: 22,05 N-Ausfuhr Koth: 2,64	Gesammt-N-Einfuhr: 23,9 Gesammt-N-Ausfuhr: 24,69 Bilanz: Minus: 0,79
Caseinperiode	7. bis 10. 9.	N-Einfuhr Kost: 19,12 N-Einfuhr Zulage: 14,28 N-Ausfuhr Urin: 27,78 N-Ausfuhr Koth: 1,94	Gesammt-N-Einfuhr: 33,4 Gesammt-N-Ausfuhr: 29,72 Bilanz: Plus 3,68
	11. bis 14. 9.	N-Einfuhr Kost: 19,12 N-Ausfuhr Urin: 16,84 N-Ausfuhr Koth: 1.62	Gesammt-N-Einfuhr: 19.12 Gesammt-N-Ausfuhr: 18,46 Bilanz: Plus 0,66
Nucleinsäureperiode	15. 9.	—	—

Stickstoffbilanz aus dem gesammten Versuche vom 29. 7. bis 14. 9. 05, unter Weglassung der Tage 3.—5. und 13.—14. August: + **5.7 g N.**

B. Hund II.

Tabelle des Stoffwechselversuchs.

Perioden	Datum	Nahrungs-N	Urin Menge	Urin N	Urin $(NH_3)N$	Urin $N:(NH_3)N$	Stuhl Menge	Stuhl N	Stuhl $(NH_3)N$	Bemerkungen
Vorperiode	22. 8.	4,78	340	4,45	0,193	100 : 4,38				
	23. 8.	—	320	3,36	0,162	100 : 4,99	72,5	1.55	—	
	24. 8.	—	270	3,43	0,132	100 : 3,85				
Glykokoll tägl. 20 g = 3,7 g N	25. 8.	**8,48**	280	**6,83**	**0,224**	100 : 3,3				Aus den Fäces konnte mittelst der β-Naphtalinsulfomethode eine Aminosäure (?) isolirt werden. Zur Identification war die erhaltene Menge zu gering.
	26. 8.	—	315	**6,76**	**0,258**	100 : 3,9	85.2	3.25	0.041	
	27. 8.*)	—	460	**8,39**	**0,535**	100 : 6,43				
	28. 8.	4,78	415	4,29	0,283	100 : 6,71				
	29. 8.	--	400	3,58	0,123	100 : 3,57				
	30. 8.	—	375	3,5	0,126	100 : 3,65	92,7	3,72	—	
	31. 8.	—	365	3,51	0,171	100 : 4,85				
	1. 9.	—	375	3,65	0,169	100 : 4,69				
Alanin tägl. 20 g = 3,14 g N	2. 9.	**7,92**	365	**5,95**	**0,196**	100 : 3,3				
	3. 9.	—	360	**8,27**	**0,374**	100 : 4,56				
	4. 9.	—	450	**8,46**	**0,364**	100 : 4,3				
	5. 9.*)	—	616	**7,10**	**0,31**	100 : 4,36	74,2	1,05	—	
Alanin + 3 g Na_2CO_3	6. 9.*)	—	428	**7,68**	**0,246**	100 : 3,34				
Na_2CO_3-Nachwirkung	7. 9.	4,78	325	4,2	0,101	100 : 2,38	31,0	0,41	—	
	8. 9.	—	335	3,78	0,092	100 : 2,48				
Harnstoff tägl. 10 g = 4,7 g N	9. 9.	**9,48**	400	**7,91**	0,188	**100 : 2,37**				
	10. 9.	—	478	**9,32**	0,208	**100 : 2,23**	39,0	0,63	—	
	11. 9.	—	380	**8,93**	0,23	**100 : 2,54**				
	12. 9.	4,78	435	4,83	0,179	100 : 3,72				
Ammonium-carbonat tägl. 10 g = 2,92 g N	13. 9.	**7,7**	315	**5,33**	0,158	**100 : 2,98**				
	14. 9.	—	375	**6,94**	0,221	**100 : 3,2**	64,0	1,407	—	
	15. 9.	4,78	335	3,52	0,112	100 : 3,2				
	16. 9.	—	380	3,49	0,132	100 : 3,88				

Tabelle der Mittelzahlen aus dem Stoffwechselversuch.

Perioden	Datum	Nahrungs-N	Urin Menge	Urin N	Urin $(NH_3)N$	Urin $N:(NH_3)N$	Stuhl Menge	Stuhl N	Stuhl $(NH_3)N$
Vorperiode	22.—24. 8.	4,78	310	3,75	0,162	100 : 4,4	24,2	0.52	—
Glykokoll	25.—27. 8.	**8,48**	352	**7,33**	**0,339**	100 : 4,41	28,7	1,08	0,014
	28. 8.—1. 9.	4,78	386	3,81	0,175	100 : 4,69	18,5	0,72	—
Alanin	2.—5. 9.	**7,92**	398	**7,45**	**0,311**	100 : 4,13	14,8	0,21	—
Alanin + Na_2CO_3	6. 9.	„	428	**7,68**	**0,246**	**100 : 3,34**			
Na_2CO_3-Nachwirkung	7.—8. 9.	4,78	330	3,99	**0,097**	**100 : 2,43**	15,5	0,25	—
Harnstoff	9.—11. 9.	**9,48**	419	**8,72**	0,209	**100 : 2,38**	13,0	0,21	—
	12. 9.	4,78	435	4,83	0,179	100 : 3,72			
Ammonium-carbonat	13.—14. 9.	**7,7**	345	**6,14**	0,189	**100 : 3,09**	16,0	0,352	—
	15.—16. 9.	4,78	358	3,51	0,122	100 : 3,54			

*) An den mit einem Stern bezeichneten Tagen wurde der Urin portionsweise aufgefangen und in den jedesmaligen einzelnen Portionen die Stickstoff- und Ammoniakwerthe bestimmt.

Stickstoffbilanzen.

Periode	Datum	Bilanzaufstellung:			
Vorperiode	22. bis 24. 8.	N-Einfuhr Kost:	14,34	Gesammt-N-Einfuhr:	14,34
		N-Ausfuhr Urin.	11,24	Gesammt-N-Ausfuhr:	12,79
		N-Ausfuhr Koth:	1,55	Bilanz: Plus	1.55
Glykokoll	25. bis 27. 8.	N-Einfuhr Kost:	14.34	Gesammt-N-Einfuhr:	25,44
		N-Einfuhr Zulage:	11,1	Gesammt-N-Ausfuhr:	24,73
		N-Ausfuhr Urin:	21,98	Bilanz: Plus	0,71
		N-Ausfuhr Koth:	3,25		
	28. 8. bis 1. 9.	N-Einfuhr Kost:	23,9	Gesammt-N-Einfuhr:	23,9
		N-Ausfuhr Urin:	18,53	Gesammt-N-Ausfuhr:	22,25
		N-Ausfuhr Koth:	3,72	Bilanz: Plus	0,65
Alanin	2. bis 6. 9.	N-Einfuhr Kost:	23,9	Gesammt-N-Einfuhr:	39,6
		N-Einfuhr Zulage:	15,7	Gesammt-N-Ausfuhr:	38,51
		N-Ausfuhr Urin:	37,46	Bilanz: Plus	1,11
		N-Ausfuhr Koth:	1,05		
	7. bis 8. 9.	N-Einfuhr Kost:	9,56	Gesammt-N-Einfuhr:	9,56
		N-Ausfuhr Urin:	7,98	Gesammt-N-Ausfuhr:	8,39
		N-Ausfuhr Koth:	0.41	Bilanz: Plus	1,17
Harnstoff	8. bis 11. 9.	N-Einfuhr Kost:	14,34	Gesammt-N-Einfuhr:	28.32
		N-Einfuhr Zulage:	13,98	Gesammt-N-Ausfuhr:	26,79
		N-Ausfuhr Urin.	26,16	Bilanz: Plus	1,53
		N-Ausfuhr Koth:	0,63		
	12. 9.	N-Einfuhr Kost:	4,78	Gesammt-N-Einfuhr:	4.78
		N-Ausfuhr Urin:	4.83	Gesammt-N-Ausfuhr:	4,83
				Bilanz: Minus	0,05
Ammonium-Carbonat	13. bis 14. 9.	N-Einfuhr Kost:	9,56	Gesammt-N-Einfuhr:	15.4
		N-Einfuhr Zulage:	5,84	Gesammt-N-Ausfuhr:	12,27
		N-Ausfuhr Urin:	12,27	Bilanz: Plus	3,13
	15. bis 16. 9.	N-Einfuhr Kost:	9,56	Gesammt-N-Einfuhr:	9,56
		N-Ausfuhr Urin:	7,01	Gesammt-N-Ausfuhr:	8,417
		N-Ausfuhr (vom 12.—15) Koth:	1.407	Bilanz: Plus	1,143

Stickstoffbilanz aus dem gesammten Versuche + **10,943 g N.**

XXXVII.

Aus dem Laboratorium der Göttinger medicinischen Klinik.

Verfütterung von i-Alanin am normalen Hunde.

Von

Privatdocent Dr. **A. Schittenhelm** und Dr. **A. Katzenstein**.

Bei der Verfütterung grösserer Mengen inactiven Alanins beim Hunde[1]), welche wir unternahmen, um dessen Einfluss auf die Stickstoff- und Ammoniakausscheidung festzustellen, fanden wir, dass danach ein Theil desselben mit dem Harn wieder zur Ausscheidung gelangte.

Vom 2.—6. September erhielt ein 21,5 Pfund schwerer männlicher Foxterrier täglich je 20 g Alanin in Wasser gelöst per os. Der gesammelte Urin betrug etwas über 2 l. Abgesehen von ungefähr 200 ccm Urin, welche zu anderen Analysen gebraucht wurden, haben wir die Gesammtmenge auf Alanin verarbeitet, indem wir nach vorheriger Fällung mit Bleiacetat den Urin nach Fischer und Bergell mit β-Naphthalinsulfochlorid schüttelten. Wir erhielten auf diese Weise 4,7 g des erwarteten β-Naphthalinsulfoderivates. Dasselbe wurde zunächst aus Aether nüd dann aus heissem Wasser umkrystallisirt; es resultirte ein schneeweisser, krystallinischer Niederschlag, der aus ährenförmig zusammengelegten Nadeln und langgestreckten, zugespitzten Tafeln bestand.

Die Substanz, im Capillarrohr erhitzt, sintert bei 130° und schmilzt bei 136—138° (uncorr.).

Eine 2 procentige alkoholische Lösung des Körpers dreht ausgesprochen rechts.

1. 0,216 g Substanz verbrauchen nach Kjehldahl 7,3 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure,
2. 0,1884 „ „ „ „ „ 6,6 „ $^1/_{10}$ „
3. 0,2416 „ „ „ „ „ 8,25 „ $^1/_{10}$ „

Berechnet für $C_{13}H_{13}O_4NS$: 5,02 N.
Gefunden für 1: 4,73 pCt. N,
„ „ 2: 4,9 „ „
„ „ 3: 4,78 „ „

0,2040 g Substanz lieferten 0,4166 g CO_2 und 0,0912 g H_2O.

$C_{13}H_{13}O_4NS$. Berechnet: C 55, 91, H 4,66
Gefunden: C 55, 68, H 5,06.

1) Siehe vorstehende Arbeit.



Die von uns aus dem Urin isolirte Substanz war demnach zweifellos Alanin und zwar geht aus der Rechtsdrehung hervor, dass es sich im Wesentlichen um das β-Naphthalin-l-Alanin handelt. Der Umstand, dass der Schmelzpunkt etwa 10° höher lag, wie der von Rahel Hirsch[1]) angegebene und demnach ungefähr in der Mitte zwischen dem von ihr gefundenen Körper und dem razemischen β-Napthalinsulfoalanin, für welches Fischer und Bergell[2]) 150—151° als Schmelzpunkt angaben, weist vielleicht darauf hin, dass in unserem Fall dem l-Alanin noch ein höher schmelzendes Alanin beigemengt ward.

Daraus, dass der Befund am normalen, im Stickstoffgleichgewicht sich befindenden Thiere erhoben wurde, geht hervor, dass ein Durchgehen des l-Alanins nicht nur beim Hungerthiere, wie Rahel Hirsch meint, stattfindet. Er steht im Einklang mit den Mittheilungen von Embden[3]), denen zufolge bei Hunden nach Einverleibung von i-Alanin im Harne Alanin auftritt.

Wenn vornehmlich l-Alanin unzerstört durch den Stoffwechsel geht, so stimmt das überein mit den Angaben von Wohlgemuth[4]), der nach Verfütterung von i-Tyrosin, i-Leucin, i-Asparaginsäure und i-Glutaminsäure fand, dass die inactiven Säuren im Organismus so zerlegt werden, dass die im Körper vorkommende Componente verbrannt, während die andere körperfremde Componente zum Theil oder fast völlig mit dem Harn wieder ausgeschieden wird[4]).

1) Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1905. Bd. 1. S. 141.

2) Bericht der Deutschen chem. Gesellsch. 1902. Jahrg. 35. S. 3779.

3) Verhandl. des 22. Congr. für innere Med. 1905. S. 304.

4) Bericht der Deutschen chem. Gesellsch. 1905. No. 9. S. 2064. Vergl. hierzu auch die während des Drucks vorliegender Arbeit erschienenen Mittheilungen von Embden und Reese und Plaut und Reese, Hofmeister's Beitr., Bd. VII, S. 411 bis 433.

XXXVIII.

Aus dem Laboratorium der Göttinger medicinischen Klinik.

Untersuchungen über das menschliche Fibrinferment.

Von

Privatdocent Dr. **A. Schittenhelm** und Dr. **W. Lutter**.

Eine genaue zeitliche Begrenzung des Gerinnungsvorganges des Blutes in gesunden und krankhaften Zuständen zu geben, ist schon mehrfach das Object eingehender Untersuchungen gewesen. Es stellte sich jedoch denselben immer wieder die grosse Schwierigkeit entgegen, eine Methode zu finden, welche allen Anforderungen genügt und exacte Zeitangaben ermöglicht. Zahlreiche äussere Umstände, wie einwandsfreie Blutabnahme, Vermeidung der Eintrocknungserscheinungen, Temperatureinflüsse, erwiesen sich als relativ schwer zu beseitigen, und es darf daher nicht Wunder nehmen, dass wir, obwohl immer wieder neue Methoden ersonnen werden, doch noch keineswegs so weit gekommen sind, sicher anzugeben, ob grosse Schwankungen bei den einzelnen Individuen und bei Krankheiten bestehen oder gar wie dieselben zeitlich sich verhalten.

Vierordt[1]) war wohl der erste, welcher sich in neuerer Zeit intensiver mit der Gerinnungszeit des Blutes in gesunden und kranken Zuständen abgab. Die selbst ersonnene Methode, nach welcher er seine Versuche anstellte, beruhte darauf, dass in eine etwa 5 cm lange Capillare, durch die ein weisses Pferdehaar gezogen worden war, das aus einem kleinen Einstich in die Fingerkuppe erhaltene Blut schnell aufgesaugt wurde; sobald das Blut in der Capillare geronnen ist, zeigt sich am Pferdehaar bei vorsichtigem Vorziehen angelagertes Fibrin. Als Endmittel eines durch nahezu zwei Monate durchgeführten Selbstversuches, wobei täglich 5 Bestimmungen gemacht wurden, erhielt er eine Gerinnungszeit von 9,28 Minuten. Diese Zahl stand in Uebereinstimmung mit der früheren Beobachtung von H. Nasse[2]), welcher für Männer die Mittelzahl 9,5, für Frauen 7,4 Minuten angab. Vierordt stellte ferner fest, dass das venöse Blut schneller gerinnt wie das arterielle und dass

1) Arch. f. Heilkunde. 1878. Jahrg. 19. S. 193.

2) Wagner's Handwörterbuch der Physiol. Artikel „Blut“. S. 103.

eine beschleunigte Gerinnung beim Verblutenden und beim Hungernden eintritt. Was seine Versuche an Kranken anbelangt, so gelangte er zu dem Resultate, dass in der grossen Mehrzahl der Krankheiten eine Beschleunigung der Gerinnung erfolge, die mit fortschreitender Besserung in eine Verzögerung umschlägt. Er stellt sich damit in Gegensatz zu Beobachtungen von Lehmann[1]) und Wunderlich[2]), welche ergaben, dass sich in krankhaften Zuständen weit häufiger eine verlangsamte Gerinnung finde.

Mit dieser Vierordt'schen Methode hat vor Kurzem Sahli[3]) Untersuchungen angestellt bei einigen an Hämophilie erkrankten Personen. Er fand, dass die morphologische und die chemische Beschaffenheit des Blutes die normale war. Während der hämophilen Blutung trat eine sich steigernde Gerinnungsbeschleunigung des aus der Wunde gewonnenen Blutes auf. Es kann die Fortdauer der hämophilen Blutung nach seiner Ansicht also nur auf die abnorme Qualität der lädirten Wandungen der blutenden Gefässe zurückgeführt werden, welche ungenügende Mengen der Substanzen liefern, welche bei der normalen Fibrinfermentation und Thrombenbildung in den Gefässmündungen local in Wirkung treten.

Eine ähnliche Methode benutzte Wright[4]); er saugte in mehrere Capillaren von gleichem Lumen Blut auf und blies eine nach der anderen in bestimmten Zeitabständen wieder aus, bis endlich eine kam, bei welcher Blutgerinnsel die Capillare verstopft hatte. Damit fand er beim normalen Menschen eine Gerinnungszeit von $2^1/_2$ bis höchstens 6 Minuten, während ein Hämophile eine solche von 9 bis 10 Minuten darbot.

Ferner haben Brodie und Russell[5]) eine Methode angegeben, bei welcher in einer feuchten Kammer über einen hängenden Tropfen Blut ein schwacher Luftstrom hingeblasen und mit dem Mikroskop dabei beobachtet wird, wann die dadurch erzeugten Bewegungen der rothen Blutkörperchen aufhören. Sie fanden damit bei 20° C. eine Gerinnungszeit von 7,5—8 Minuten, während dieselbe bei 30° C. bedeutend kürzer war (3—4 Minuten).

Mit dieser Methode haben in der Krehl'schen Klinik Pratt[6]) und Boggs[7]) gearbeitet und dieselbe für brauchbar gefunden. Pratt erhielt in zahlreichen Bestimmungen bei gesunden und kranken Personen keine einheitlichen Resultate. Durchschnittlich fanden sich bei Gesunden und Kranken Werthe von 4—5 Minuten; es kamen jedoch ausserordentliche Schwankungen von 2—$9^1/_2$ Minuten vor, ohne dass im Einzelfall hierfür ein Grund hätte angeführt werden können. Boggs fand ähnliche Werthe; es muss jedoch aus seinen Befunden hervorgehoben werden, dass er bei

1) Lehrbuch der physiol. Chemie. Bd. II. Leipzig 1850. S. 186.
2) Handbuch der Path. u. Therapie. Stuttgart. 1852. I. p. 560.
3) Zeitschr. f. klin. Med. 1905. Bd. 56. S. 264.
4) The British med. Journ. 1893. II. p. 223.
5) The Journal of Physiology. 1897. Bd. XXI. S. 403.
6) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1903. Bd. 49. S. 299.
7) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1904. Bd. 79. S. 539.

einer Chlorose und einer Anämie Werthe von 7,7 bezw. 6,7 Minuten und bei einer Purpura sogar von 21 Minuten fand. Bei allen zeigte sich ein recht erheblicher Einfluss dargereichten Kalkes (als Calcium lacticum), wodurch die Gerinnungszeit wesentlich beschleunigt wurde.

Vor Kurzem ist von Bürker[1]) eine weitere Methode angegeben worden. Auf einen hohlgeschliffenen Objectträger, der unter einem Glassturz auf einem drehbaren Tischchen liegt, wird in den Hohlschliff ein Tropfen destillirtes Wasser gebracht und in dieses ein Tropfen frischen Blutes aus der mit dem Franke'schen Schnepper angestochenen Fingerkuppe fallen gelassen. Hierauf wird mit einem ausgezogenen, vorne mit einem kleinen Knöpfchen versehenen Glasstab etwas gemischt und nun alle halbe Minute jedesmal von einer anderen Seite durch die Mischung quer durchgefahren, bis mit dem Glasstab ein Fibrinfädchen in die Höhe gebracht wird. Dieser Moment gilt als die Gerinnungszeit. Auf diese Weise fand er bei einer Temperatur von 17—20° C. Gerinnungszeiten von 7—10 Minuten.

Er stellte fest, dass die Temperatur einen grossen Einfluss auf den zeitlichen Verlauf der Gerinnung hervorrief, so dass derselbe sich beschleunigte, wenn die Temperatur stieg und umgekehrt, dass aber im Allgemeinen die Gerinnungszeiten bei verschiedenen Individuen an verschiedenen Tagen, bei annähernd gleicher Temperatur und annähernd gleicher Tageszeit untersucht, annähernd gleiche sind. Bürker hat jedoch keine Untersuchungen bei krankhaften Zuständen ausgeführt.

Der eine von uns (Schittenhelm) hat in Gemeinschaft mit Bode[2]) die Bürker'sche Methode am Krankenbett angewandt. Auch diese Gerinnungszeitbestimmung hat recht erhebliche Fehlerquellen, so dass deren Werthe nur annähernde genannt werden können. Immerhin können sie zur vergleichenden Betrachtung verwandt werden. Die betreffenden Versuche ergaben das Resultat, dass kleinere Differenzen beobachtet werden können bei einzelnen Individuen und in gewissen Krankheitszuständen und die Befunde bestätigen und ergänzen die mit den anderen Methoden gemachten Erfahrungen.

Alle bisherigen Versuche, über die Gerinnung des menschlichen Blutes Genaueres zu erfahren, werden demnach so angestellt, dass man das frisch gewonnene Blut als solches gerinnen liess und es zeigte sich dabei, dass selbst bei Krankheiten, wie die Hämophilie, wo doch die Verhältnisse scheinbar äusserst günstig liegen, kein voll befriedigendes Resultat erzielt werden kann. Es schien uns also wenig aussichtsreich, in ähnlicher Weise die Untersuchungen fortzuführen und wir versuchten daher auf einem anderen, bisher, soviel wir übersehen, nicht beschrittenen Wege weiterzukommen.

Der Vorgang der Gerinnung, in welchen uns vor Allem die bekannten Untersuchungen von Alexander Schmidt, Hammersten, Pekelharing, Arthus u. A. Einblick verschafften, ist in jüngster Zeit, besonders durch die Arbeiten von Morawitz, Fuld, Löb u. A., noch

1) Arch. f. d. gesammte Physiol. 1904. Bd. 102. S. 36.
2) In.-Diss. Göttingen. 1905.



weiter geklärt worden. Nach Morawitz, mit dessen Resultaten diejenigen von Fuld und Löb in gutem Einklang stehen, wird die Gerinnung des Fibrinogens im Blute durch zwei Fermente bewirkt, welchen er für ihren activen Zustand die Bezeichnungen α- und β-Thrombin zutheilte, während er ihre inactiven Vorstufen α- und β-Proferment resp. Prothrombin benannte. Das α-Prothrombin wird durch Calcium-Ionen in den activen Zustand (das α-Thrombin) übergeführt und es kann das in vitro ohne Weiteres dadurch gezeigt werden, dass kalkfreies Fibrinogen, mit Serum zusammengebracht, viel schneller gerinnt bei Kalkzusatz als ohne diesen. Das β-Prothrombin setzt sich aus zwei Componenten zusammen, dem Thrombogen, welches nach Morawitz vornehmlich in den Blutplättchen zu finden ist, und der Thrombokinase, welche den Gewebssäften eigen ist. Das β-Prothrombin lässt sich im Serum in einen hochwirksamen Zustand (β-Thrombin) überführen durch kurze Behandlung des Serums mit Lauge oder Säure. Hierbei wird eine bestimmte Menge Serum mit dem gleichen Volumen $^1/_{10}$-Normal-Natronlauge (resp. Salzsäure, Oxalsäure etc.) versetzt, gemischt und nach $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde zurücktitrirt. Das nunmehr hochwirksame Serum lässt eine Fibrinogenlösung in kürzester Zeit zur Gerinnung bringen.

Wenn man nun diese in vitro gewonnenen Forschungsergebnisse in die Praxis überträgt und versucht, mit ihnen offenbare Abnormitäten des Ablaufs der Blutgerinnung, z. B. bei der Hämophilie und bei den Krankheiten mit hämorrhagischer Diathese etc. zu erklären, so kann man sich wohl vorstellen, dass ebenso, wie es quantitative Schwankungen im Fibrinogengehalt des Blutes bei Krankheiten geben kann (Langstein und Mayer, Pfeifer u. A.), auch quantitative und vielleicht qualitative Differenzen des Fibrinferments vorkommen können. Da jedoch das letztere sich in eine Reihe von Componenten theilen lässt, so dürfte vielleicht einmal die eine Componente, das andere Mal die andere abnorme Verhältnisse darbieten. Erweisen sich diese Ueberlegungen als richtig, so liesse es sich wohl erklären, dass selbst bei Hämophilien eine scheinbar normale und nur wenig verzögerte Blutgerinnung gefunden wird, wenn man das Blut als solches untersucht. Denn obwohl das Blut zur Gerinnung kommt, kann doch ein qualitativer Unterschied bestehen gegenüber der normalen Blutgerinnung, indem einer der Componenten des Fibrinferments weniger oder garnicht daran betheiligt ist, während der andere vicariirend seine Stelle vertritt und so eine scheinbar vollständig exacte Blutgerinnung veranlasst.

Experimenteller Theil.

Von diesen Ueberlegungen ausgehend, haben wir im Folgenden Versuche angestellt über die Fähigkeit des Blutserums gesunder und kranker Individuen, Gerinnung herbeizuführen unter Verwerthung der Activirungsmethode des α-Profermentes mit Ca-Ionen und des β-Profermentes mit Alkali-Säure.

Die Fibrinogenlösung, welche wir zu unseren Untersuchungen benutzten, stellten wir uns jedes Mal aus frischem Pferdeblut resp. dem Oxalatplasma desselben nach Hammersten's Angabe dar und vermieden es, um Fehlerquellen möglicht auszu-

schalten, eine Fibrinogenlösung, welche länger wie drei bis vier Tage auf Eis gestanden hatte, zu benutzen, selbst wenn sie mit Pferdeserum noch exacte Gerinnung gab. Vor jedem Versuch wurde eine Controllprobe mit frischem Pferdeserum angesetzt.

Zur Gewinnung des menschlichen Blutserums machten wir in jedem einzelnen Fall eine Punction der Vena mediana des Armes mit einer Hohlnadel, durch welche das Blut in sterile Reagensgläser floss. Ein bis zwei Reagensgläser gaben beim Stehen im Eisschrank stets eine ausreichende Menge von Serum, welches abgegossen, wenn nöthig, centrifugirt und filtrirt wurde. Zu den meisten Versuchen wurde Serum verwandt, welches einen Tag alt war, zu einigen Versuchen auch zwei und drei Tage altes. Aelteres Serum wurde nicht verwendet.

Technische Vorversuche, welche sich als nothwendig erwiesen, haben wir bereits mitgetheilt[1]). Wir erwähnen daraus als besonders wichtig, dass bei Benutzung derselben Fibrinogenlösung (Pferdefibrinogen) artfremde Sera (Hund, Kaninchen, Mensch) lange nicht so schnell Gerinnung hervorzurufen vermögen, wie das arteigene (Pferdeserum). Morawitz nennt diese auch von Bordet und Gengou[2]), Fuld[3]), Hewlett[4]) u. A. angeführte Eigenschaft der Fibrinfermente „die relative Specifität". Inzwischen hat der eine von uns (Schittenhelm) in Gemeinschaft mit Bodong diese Verhältnisse mit ähnlichem Resultate noch weiter verfolgt[5]) Auch der Charakter des Gerinnungsvorgangs wechselt etwas. Sodann ist bemerkenswerth, dass die Menge des einwirkenden Serums einen wesentlichen Einfluss auf den zeitlichen Ablauf hat, so nämlich, dass die Gerinnung um so langsamer verläuft, je weniger Serum verwandt wird. Folgende Versuche sollen diese Verhältnisse illustriren:

Fibrinogen	Alkaliactiv. Ser. v. Pferd	Zeit
2 ccm	12 Tr.	$4^1/_2$ Min.
2 „	24 „	3 „
2 „	36 „	2 „
2 „	48 „	$1^1/_2$ „

Fibrinogen	Alcaliactiv. Ser. v. Mensch	Zeit
2 ccm	12 Tr.	41 Min.
2 „	36 „	26 „

Fibrinogen	Nichtactiv. Ser. v. Mensch	Zeit
2 ccm	12 Tr.	3 Std.
2 „	26 „	1 „ 40 Min.
2 „	36 „	1 „ 04 „

1) Centralbl. f. Stoffwechsel und Verdauungskrankheiten. 1905. 6. Jahrgang. No. 15. S. 341. S. auch Lutter's Inaug.-Diss. Göttingen 1905.
2) Annal. de l'instit. Pasteur. 1901. Bd. 15. p. 129.
3) Hofmeister's Beiträge. Bd. 2. S. 514.
4) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 49. S. 307.
5) Die Arbeit erscheint demnächst im Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol.

Es gilt also obige Regel für activirtes und nicht activirtes, für arteigenes und artfremdes Serum. Selbstverständlich giebt es eine Grenze, von der ab bei fortgesetzter Steigerung der Serumzugabe die Gerinnungszeit wieder langsamer wird. Auch werden die zeitlichen Unterschiede um so geringer resp. endlich gleich Null, je mehr Serum zugesetzt wird.

Aus diesen Beobachtungen erhellt, dass bei Versuchen, welche Vergleichswerthe liefern sollen, wie die folgenden, stets dieselbe Menge Fibrinogen und dieselbe Menge Serum verwandt werden müssen. Wir haben am zweckmässigsten gefunden, die Versuche so anzustellen, dass auf 2 ccm Fibrinogenlösung vom nicht activirten Serum 10 Tropfen, vom activirten Serum 30 Tropfen genommen werden[1]). Was die Temperatur anbelangt, so beobachteten wir die Versuche mit + Serum bei Zimmertemperatur, die mit — Serum bei Brutschranktemperatur (37° C.). Das Activiren des Serum nahmen wir genau nach Morawitz so vor, dass wir zu gleichen Mengen Serum gleiche Mengen $^1/_{10}$ Normalnatronlauge zusetzten, 15 Minuten einwirken liessen und dann mit $^1/_{10}$ Normalsalzsäure neutralisirten. Daneben untersuchten wir noch den Einfluss von Kalkzusatz vor Allem da, wo die Gerinnung verlangsamt verlief, indem wir jeweils 4 Tropfen einer 10proc. Chlorcalciumlösung zugaben. Nach diesen methodischen Vorbemerkungen, an welche wir uns in unseren Versuchen genau hielten, erübrigt es sich, in den Tabellen Mengenverhältnisse etc. anzuführen.

Unsere Versuche sind in die folgenden Tabellen I u. II eingereiht. Die erste derselben enthält die Werthe, welche nicht zu sehr von den bei gesunden Personen erhaltenen Werthen abweichen. Die Gerinnungszeit mit activirtem Serum schwankt zwischen 18 und 45 Minuten, die mit nicht activirtem zwischen 1 Stunde 30 Minuten und 5 Stunden. Die zweite Tabelle enthält die Fälle, in welchen stark abweichende Werthe erhalten wurden; die Gerinnungszeit bei Verwendung von activirtem Serum schwankt zwischen 16 Minuten und $4^1/_4$ Stunden, diejenige bei Verwendung von nicht activirtem Serum zwischen $3^1/_2$ Stunden und unendlich.

Von vorn herein muss bemerkt werden, dass die Abgrenzung, welche die Einreihung der Fälle in 2 Tabellen zur Folge hatte, eine willkürliche ist. Es giebt bis jetzt keinerlei Erfahrungen über die Wirkungsweise des menschlichen Fibrinfermentes unter den vorliegenden Versuchsbedingungen und die wenigen gesunden Individuen, welche wir zu untersuchen Gelegenheit hatten genügen eigentlich nicht zur Aufstellung eines normalen Standardwerthes. Unter den Kranken, welche uns zur Verfügung standen, zeigt jedoch eine grössere Anzahl (28 Fälle) Werthe, welche zwar unter einander differiren, aber immerhin in relativ so engen Grenzen, dass dieselben augenscheinlich den normalen zugezählt werden können. Wie bei allen Gerinnungsversuchen ähnlicher Art gelingt es selbstredend auch in den vorliegenden nicht, eine bestimmte Zahl als die normale Gerinnungszeit aufzustellen. Vielmehr wird man

---

1) In Folgendem bezeichnen wir nicht activirtes Serum als — S, alcaliactivirtes Serum als + S.



Tabelle I.

Geschlecht	Name	Krankheit	Gerinnungszeit +S	+S + Ca	−S	−S + Ca	Bemerkungen
Männer							
1.	L.	Gesund	26 M.	—	3 St. — M.	1 St. 04 M.	
2.	S.	do.	34 „	—	2 „ 36 „	—	
3.	Engel	Pneumonie	25 „	—	4 „ — „	—	Vor der Krise
4.	Winter	do.	25 „	—	3 „ 30 „	—	do.
5.	Kühne	do.	25 „	—	2 „ 15 „	—	do.
6.	Scheede	do.	40 „	—	3 „ — „	—	Nach d. Krise
7.	Winter	do.	45 „	—	3 „ 12 „	—	do.
8.	Ziegler	Adipositas	31 „	—	1 „ 53 „	—	
9.	Tolle	Myocarditis	32 „	—	2 „ — „	—	
10.	Brandmeyer	Emphysem	30 „	—	2 „ 13 „	—	
11.	Schrader	Hemiplegie	28 „	—	2 „ 55 „	—	
12.	Klinge	Polyarthritis	28 „	28 M.	3 „ 40 „	2 St. 30 M.	
13.	Kaufholz	Lebercirrhose	28 „	28 „	3 „ 40 „	3 „ — „	
14.	Stagel	Diabetes	29 „	29 „	3 „ 40 „	2 „ 30 „	
15.	Harms	Gastroenterit.	30 „	30 „	4 „ 30 „	4 „ 30 „	
16.	Grotehut	Bronchitis	28 „	28 „	3 „ — „	1 „ 30 „	
17.	N.	Eczem	20 „	20 „	3 „ 20 „	1 „ 30 „	
18.	Schmicke	Typhus	21 „	—	2 „ 35 „	—	
19.	Gernig	do.	30 „	30 M.	3 „ 10 „	1 St. 30 M.	
20.	Biedermann	do.	18 „	18 „	1 „ 30 „	1 „ 30 „	
21.	Ahrens	do.	20 „	20 „	2 „ 30 „	1 „ 30 „	
22.	Heincke	Nephritis	33 „	—	3 „ — „	—	
23.	Adler	do.	29 „	29 M.	4 „ 02 „	2 St. 30 M.	
24.	Gundlach	do.	25 „	25 „	3 „ 30 „	2 „ 10 „	
25.	Steinhoff	Icterus, Cholelithiasis	30 „	25 „	3 „ 10 „	2 „ 45 „	War erst seit 6 Tag. icter.
Frauen							
26.	Holzapfel	Hysterie	34 „	—	3 „ 45 „	—	
27.	Haselhorst	do.	27 „	—	4 „ 25 „	—	
28.	Tyre	Polyarthritis	22 „	—	2 „ 50 „	—	
29.	Kaczmarek	Typhus	37 „	—	5 „ 00 „	—	
30.	N.	Menses	35 „	35 M.	5 „ 00 „	2 St. — M.	
		Normale Durchschnittszahlen.					
Männer	—	—	28 M.	28 M.	2 St. 57 M.	2 St. 27 M.	
Frauen	—	—	31 „	—	4 „ 12 „	—	

stets mit Schwankungen in gewissen Grenzen zu rechnen haben, welche einerseits auf geringe technische Abweichungen in den einzelnen Versuchen (geringe Differenzen in der Neutralisation, verschiedene Grösse der Tropfen etc.) zurückzuführen sind, andererseits aber als Ausdruck der Individualität betrachtet werden müssen.

Aus der Summe der als normal betrachteten Versuche geht ferner hervor, dass das menschliche Blutserum dieselben Verhältnisse bietet, wie sie Morawitz u. A. für thierische Sera erforscht hat. Vor Allem reagirt es auf die Alkaliactivirung und auf die Kalkactivirung ganz in derselben Weise, wie z. B. das Pferdeserum, nur dass eben, wie schon einmal bemerkt, die Gerinnung zeitlich etwas langsamer verläuft. Beim alkaliactivirten Serum vermag Kalkzusatz kaum mehr beschleunigend zu wirken! Man kann also wohl sagen, dass beim Gerinnungsvorgang die

Tabelle II.

Geschlecht	Name	Krankheit	Gerinnungszeit				Bemerkungen
			+S	+S + Ca	−S	−S + Ca	
Männer							
1.	Ebbinghaus	Nephritis	1 St. 20 M.	—	5 St. 30 M.	—	
2.	Schied	do.	20 M.	20 M.	8 St.	2 St.	
3.	Möller	do.	38 „	40 „	Ueber Nacht[1])	2 „	Vor dem Schwitzbad; Δ des Blutes = 0,72°
	do.	do.	16 „	16 „	Ueber Nacht[1])	1 St. 30 M.	Direct nach d. Schwitzbad; Δ des Blutes = 0,71°
4.	Zürbrugg	Typhus	25 „	25 „	Ueber Nacht[1])	2 „ 40 „	Sehr schwere Fälle von Typhus (4.–6.)
5.	Weichdang	do.	35 „	35 „	Ungeronn.	2 „ — „	
6.	Kassau	do.	1 St. 20 M.	1 St.	5 St.	1 „ 50 „	
7.	Zürbrügg	Bakteriämie, Scorbut	1 „ 10 „	—	3 St. 30 M.	4 „ — „	Schleimhautblutung., vor Allem im Zahnfleisch, und Hautblutungen
8.	Calligaro	Pneumonie, Tub. pulmon.	1 „ 35 „	1 St. 15 M.	20 St.	2 „ 20 „	
9.	Schäfer	Icterus grav., Lebercarcin.	55 M.	35 M.	Ungeronn.	3 „ — „	Wochenlang icterisch
10.	Hardei	Icterus grav., Anämie	1 St. 15 M.	1 St. 08 M.	Ungeronn.	7 „ — „	Wochenlang icter.; schwer anäm., zeitw. fiebernd. Cholangitis
	do.	do.	1 „ 06 „	1 „ 06 „	—	—	
Frauen							
11.	Wespermann	Menses	35 M.	—	Sulzig geronn. nach 5 St., fest geronn. n. 1½ Tagen	—	
12.	Liert	do.	31 „	—	5 St. 17 M.	—	
13.	Mater	do.	1 St. 12 M.	1 St.	20 St.	2 St. 48 M.	
14.	Deusen	do.	20 M.	20 M.	Ungeronn.	3 „ 30 „	
15.	N.	do.	1 St.	55 „	Ungeronn.	2 „ — „	Auffall. schnell. Auftreten d. Fibrinolyse, intensive u. protrahirte Menses
16.	Sass	Nephritis, Urämie	52 M.	39 „	5 St.	2 „ 05 „	Vor dem Schwitzbad
			54 „	42 „	5 „	2 „ — „	Nach dem Schwitzbad
17.	Klages	Icterus grav.	4 St. 15 M.	2 St. 40 M.	1½ Tg.	5 „ 15 „	Ca. 8 Woch. bereits icter.; Ausscheid. v. Aminosäur. (Leucin, Tyrosin) i. Urin
18.	Kahle	Icterus, Anämie	43 M.	—	1½ „	4 „ — „	
19.	Ahlborn	Anaemia grav.	1 St. 50 M.	1 St. 30 M.	20 St.	3 „ 30 „	
20.	Karneboge	Chloranämie	1 „ 46 „	1 „ 30 „	Ungeronn.	3 „ 40 „	Hämoglobingehalt 35

1) Waren nach 5 Stunden noch nicht geronnen gewesen.

beim Thier gewonnenen Resultate auf den Menschen mit geringer Einschränkung übertragen werden dürfen.

Betrachtet man die zweite Tabelle, welche die als abnorm angesehenen Resultate verzeichnet enthalten, so finden sich hier einerseits recht erhebliche Verlangsamungen der Gerinnungszeit und sogar völlige Aufhebung des Gerinnungsvermögens, wenigstens bei Verwendung von unactivirtem Serum. Andererseits aber bestehen sichtlich auch qualitative Verschiedenheiten. In den einen Fällen ist die Alkaliactivirung lange nicht von dem gewünschten Erfolg, obwohl die Kalkactivirung

ganz prompt erfolgt (Fall 6, 8, 9, 13, 16); in anderen Fällen lassen beide Arten der Activirung erheblich zu wünschen übrig (Fall 7, 10, 17, 18); endlich giebt es Fälle, wo beide Activirungsarten ganz prompten Erfolg erzielen und doch das Serum für sich allein keine Gerinnung hervorzurufen vermag (Fall 2, 3, 4, 5, 14).

Wir sind uns darüber klar, dass die geringe Anzahl von Fällen nicht genügt, um ein abschliessendes Urtheil und definitive Schlüsse aus den Resultaten zu gestatten. Zudem haben wir gewisse Factoren unberücksichtigt gelassen, z. B. die genaue morphologische Blutbeschaffenheit, vor Allem Zahl der Plättchen, die Einwirkung von Gewebsextracten auf den Ablauf der Gerinnung etc., welche bei späteren Versuchen berücksichtigt werden müssten. Es kann aber wohl als sicheres Resultat der vorliegenden Untersuchungen angesehen werden, dass der beschrittene Weg Aussichten bietet, über die Natur des Fibrinfermentes in physiologischen und pathologischen Zuständen Näheres zu erfahren und dass offenbar quantitative und qualitative Schädigungen des Fibrinfermentes und seiner Componenten bei krankhaften Processen zu Stande kommen können. Wir finden also eine experimentelle Bestätigung der vorn entwickelten theoretischen Ueberlegungen.

Veränderungen des Fibrinfermentes fanden wir bei folgenden Krankheitsformen: Nephritis, schwerer Icterus, hochgradige Anämie, fieberhafte Zustände schwerer Art. Nicht uninteressant ist es, dass auch bei dem physiologischen Zustand der Menses scheinbar gewisse Hemmungen vorliegen können. Es stimmt diese Beobachtung mit der Erfahrung überein, dass manche Menstruirende bei Operationen etc. auffallend leicht und anhaltend bluten. Welcher Natur diese Hemmung ist, kann noch nicht übersehen werden. Vielleicht handelt es sich dabei nicht um eine Schädigung des Fermentes, sondern um einen Antikörper. Weitere Versuche nach dieser Richtung erscheinen jedenfalls wünschenswerth.

Anhangsweise erwähnen wir noch einen Versuch, welchen wir anstellten, um den Einfluss angestrengter Körperarbeit auf die Zusammensetzung des Fibrinfermentes zu studiren, von der Bürker'schen Feststellung[1]) ausgehend, dass intensive Körperbewegung einen gerinnungsbeschleunigenden Einfluss ausübe.

Als Versuchsthier wählten wir den Hund. Um eine möglichst ausgiebige motorische Bethätigung zu erzielen, bedienten wir uns, da wir leider keine Tretmaschine zur Verfügung hatten, der bekannten Erfahrung, dass gewisse Dosen von Cocain eine starke motorische Unruhe und event. Krämpfe hervorruft.

10 kg schwerer gesunder männlicher Hund. Demselben wurde am 23. Februar 1905 Morgens eine Blutprobe abgenommen, um normales Controllserum zu erhalten. Mittags 12 Uhr bekommt er 0,1 g Cocain subcutan und da keine besondere Reaction auftrat, um 1 Uhr nochmals 0,15 g. Jetzt begann 10 Minuten später eine starke motorische Unruhe, welche sich in einem ausgesprochenen Bewegungsdrang äusserte

1) l. c.



und den Hund beständig hin und her laufen liess. $1\frac{1}{2}$ Uhr Mittags begannen überaus intensive, sehr schnell wiederkehrende klonische Krämpfe, von $2\frac{1}{4}$ Uhr ab nahmen sie ganz langsam an Häufigkeit ab; um $2\frac{3}{4}$ Uhr wurde dem Hunde, der immer noch einzelne Krämpfe hatte, eine zweite Blutprobe abgenommen.

Normales Serum.

Fibrinogen	— Serum	Zeit
2 ccm	4 Tr.	2 Std. 43 Min.
"	10 "	1 " 48 "
"	15 "	1 " 48 "

Fibrinogen	+ Serum	Zeit
2 ccm	12 Tr.	22 Min.
"	20 "	17 "
"	30 "	15 "

Krampfserum.

Fibrinogen	— Serum	Zeit
2 ccm	4 Tr.	2 Std. 40 Min.
"	10 "	1 " 50 "
"	15 "	1 " 50 "

Fibrinogen	+ Serum	Zeit
2 ccm	12 Tr.	23 Min.
"	20 "	15 "
"	30 "	$12\frac{1}{2}$ "

Obwohl also der Hund überaus intensive und anhaltende Krämpfe gehabt hatte, war doch die Fähigkeit des Serums, Gerinnung zu erzeugen, so gut wie unbeeinflusst.

XXXIX.

Aus der k. k. med. Klinik in Graz.

Ueber das menschliche Labferment und seine Abscheidung bei Krankheiten.

Von

Dr. **Eugen Petry,**
klin. Assistenten.

Einleitung.

Olof Hammarsten (1), dem wir die für alle Zeit grundlegenden Forschungen über die Milchgerinnung verdanken, war auch der Erste, welcher im menschlichen Mageninhalte Labferment nachwies.

Erst ein Jahrzehnt später bemächtigte sich die aufstrebende Magenpathologie dieses Ferments, zu einer Zeit, da über die Ausscheidung sowohl der Salzsäure als des Pepsins bereits eingehende Kenntnisse vorlagen. Es erschienen damals in rascher Folge mehrere Untersuchungen über die klinische Bedeutung des Labferments von Johnson (2), Boas (3), Klemperer (4) und Johanessen (5).

Diese Untersuchungen waren sämmtlich am Mageninhalte nach Riegel'schem Probefrühstück oder nach Probemahlzeiten angestellt. Sie ergaben in ziemlich übereinstimmender Weise, dass beim Gesunden der saure Magensaft stets Lab enthält, d. h., wenn er neutralisirt und zu Milch zugesetzt wird, diese zum Gerinnen bringt. Auch der saure nüchterne Magensaft bei Hyperaciden enthielt stets Labferment (Boas). Solange der Mageninhalt (z. B. 15 Minuten nach Einnahme einer Probemahlzeit) noch neutral reagirte, konnte er hingegen Milch nicht zum Gerinnen bringen.

Boas beobachtete aber, dass solcher unwirksame Saft wirksam wurde, wenn er alkalisch gemacht und mit Chlorcalcium versetzt wurde. Boas sah darin den Ausdruck von Activirung eines Proferments. Auch pathologische Magensäfte zeigten, sobald freie Salzsäure nicht fehlte, stets Labferment, bei anaciden Katarrhen und bei Carcinomen hingegen fehlte es; jedoch gelang es auch da, das Proferment nachzuweisen.

Damit musste sich die Aussicht auf eine wesentliche Bereicherung der Diagnostik durch Prüfung dieses Ferments sehr verringern und

Klemperer gab dem auch Ausdruck, indem er in diesem Fermente nur einen neuen Indicator auf freie Säure erblickte.

Dies mag wohl die Veranlassung sein, warum das klinische Interesse an diesem Fermente ziemlich rasch erkaltete und seit 1890 ausser den Arbeiten von Oppler (6), Votruba und Mixa (7) dieser Frage von klinischer Seite keine Förderung zu Theil wurde.

Um so freudiger folgte ich der Anregung des Herrn Prof. Lorenz, diese Frage aufzunehmen und an der Hand der zahlreichen Fälle der Grazer medicinischen Klinik zu bearbeiten.

Die seither abgelaufene Zeit hat unsere Kenntnisse vom chemischen Verhalten und der Wirksamkeit des Labferments sowie unsere Vorstellungen über die Secretion der Fermente überhaupt so wesentlich bereichert und umgestaltet, dass für eine neue Untersuchung auf diesem Gebiete nicht nur methodische Neuerungen gefordert erscheinen, sondern vor Allem der Fragestellung ungeahnte Gesichtspunkte eröffnet sind, welche selbst für das ungleich genauer studirte Pepsin bisher nur in wenige klinische Arbeiten [Rzentkowski (8), Schiff (9)] Eingang gefunden haben.

So kann vor Allem seit den grundlegenden Untersuchungen der Pawlow'schen Schule über die zweckmässige Anpassung der Zusammensetzung der Verdauungssäfte an die Qualität der Nahrung die ausschliessliche Untersuchung des Mageninhalts auf der Höhe der Verdauung einer als klinisches Testobject benützten Probenahrung (Probefrühstück, Probemahlzeit), die zur Untersuchung der Aciditätsverhältnisse dient, für die Prüfung der Fermente nicht mehr als hinreichend angesehen werden. Denn die Entdeckung dieses Anpassungsvorgangs durch Pawlow macht es wünschenswerth, in pathologischen Fällen nicht nur den Fermentvorrath, sondern auch die Bedingungen der Fermentabscheidung kennen zu lernen, denn es ist durchaus nicht ausgeschlossen, dass Störungen dieses Anpassungsvermögens bei Dyspepsien ohne anatomische Läsion der Magenwandungen eine Rolle spielen.

Aber auch abgesehen von solchen Fragestellungen erscheint die bisherige Methode, die Fermente in dem für die Salzsäurebestimmung dienenden Mageninhalt zu untersuchen, auch methodisch durchaus nicht einwandsfrei.

Zunächst wäre es erst zu erweisen, dass bei dieser Probekost auch der gesammte Fermentvorrath an den Mageninhalt abgegeben wird, ehe man quantitative Vergleiche bei verschiedenen Kranken anstellt. Aber auch dann bestehen noch wesentliche Gefahren für die Bestimmung der Fermentmenge. Vor Allem muss dabei die lange Zeitdauer bis zur Ausheberung in Erwägung gezogen werden, da während derselben durch Rückresorption, durch Abgabe in den Darm, Flüssigkeitssecretion, nachträgliche Neubildung von Ferment, eventuell Schädigung der Fermente durch die Digestion, endlich auch durch Activirung von Proenzymen reichlich Gelegenheit zu störender Beeinflussung der Resultate gegeben ist. Dazu kommen noch einige physikalische und chemische Einwirkungen, denen die Fermente ausgesetzt sind und die ihre Wirkungen beeinträchtigen. Dahin gehört die Anwesenheit der peptischen Verdauungspro-

ducte, von denen es bekannt ist, dass sie die Pepsin- und Labwirkung verzögern [Gley (10), Locke (11)]. Dass auch andere Bestandtheile des „Magensafts“ Pepsin zu hemmen vermögen, ist durch Niernstein und Schiff (12) bekannt geworden. Derartige hemmende Wirkungen sind aber um so unangenehmer, je inconstanter und unberechenbarer ihr Effect im einzelnen Falle ist. Das Gleiche gilt für die neuerdings von Dauwe (13) unserem Interesse näher gerückte physikalische Absorption der Fermente, für welche die corpusculären Elemente der Probemahlzeit reichlich Angriffspunkte darbieten und dadurch dem Magensaft eine bedeutende und in verschiedenen Fällen vollkommen ungleichmässige Fermentmenge entziehen müssen.

Aus diesen Ueberlegungen geht mit zwingender Nothwendigkeit hervor, dass der bisher zur Untersuchung der secretiven Leistung des Magens benützte „Magensaft“ uns nur ein höchst mangelhaftes Bild von der Grösse des Fermentvorraths geben kann.

In neuerer Zeit hat nun M. Arthus (14), dem die Gerinnungsfrage bereits werthvolle Aufklärungen dankt, Versuche über das Verhalten der Milch im Magen gesunder Menschen und Thiere angestellt, deren Ergebnis uns, wie ich glaube, in die Lage setzt, über den Labvorrath des nüchternen Magens in einer den eben aufgestellten Anforderungen besser Rechnung tragenden Weise Kenntniss zu gewinnen.

Arthus liess Menschen nüchtern 300 ccm Kuhmilch trinken, und überzeugte sich durch öftere Entnahme von Proben, mit Hilfe des Magenschlauchs, dass die Milch stets früher als 5 Minuten nach der Einnahme bereits im Magen gerinnt. Da das Filtrat vom Käsegerinnsel neutral reagirte und die Fähigkeit besass, andere Milchproben zum Gerinnen zu bringen, so konnte die Gerinnung im Magen nicht durch Säure, sondern nur durch Lab zu Stande gekommen sein.

Diese Abscheidung von Labferment in das Mageninnere erwies sich nun interessanter Weise als eine quantitative: Bei längerem Verweilen im Magen änderte sich der Gehalt des Filtrats an Labferment nicht mehr und Versuche an einem Magenfistelhund zeigten auch, dass die Magenschleimhaut dabei ihren ganzen Vorrath an Labferment verloren hatte. Wurde der Magen von der Milch entleert und gewaschen, so vermochte er eine neue eingeführte Milchprobe nicht mehr zum Gerinnen zu bringen.

Diese Thatsachen decken einen bedeutsamen Unterschied in der Secretion des Labferments bei verschiedenartiger Nahrung auf.

Während die Untersuchungen von Boas, Johnson und Klemperer ergeben haben, dass das Labferment nach Einnahme eines Probefrühstücks erst sehr spät im Mageninhalte erscheint (später als 15 Minuten) und erst zu einer Zeit, da derselbe beginnt, freie Säure zu enthalten, findet also bei Milchnahrung die Abscheidung dieses Ferments unvergleichlich rascher (und vollständig) statt, und anscheinend auch in anderer Form: es wird bereits bei neutraler Reaction des Inhalts nicht Proferment, sondern hochwirksames Labferment abgegeben.

Dadurch besteht also die Möglichkeit, die Labsecretion zeitlich von der Salzsäurereaction zu trennen. Aber auch noch in anderer Hinsicht

scheint mir die Darreichung von Milch in der von Arthus gewählten Versuchsanordnung geeignet, verlässlichere Aufschlüsse über den dem nüchternen Magen zu Gebote stehenden Labvorrath zu geben, als die Methoden, über die wir bis jetzt verfügen.

Denn auf diese Weise gelingt es nicht nur, die gesammte Labmenge in eine Flüssigkeit von bei allen Versuchen gleichgewähltem Volum zu bringen, wobei die Abwesenheit corpusculärer Elemente auch die Gefahr einer Entziehung des Ferments aus der Lösung durch physikalische Bindung entfernt, sondern es kommen durch die kurze Dauer des Aufenthalts dieser Probekost im Magen auch alle störenden Momente, welche durch Resorptionsvorgänge, Abgabe in den Darm, nachträgliche Secretion von Flüssigkeit oder Ferment die Concentration dieser zur weiteren Untersuchung dienenden Fermentlösung ändern, in Wegfall. Das Gleiche gilt von der störenden Beimengung der Producte der Magenverdauung und den anderen hemmenden Substanzen des Magensafts.

Ueberdies gestattet eine Nachahmung der Arthus'schen Versuche, über die in die Milch abgegebene Labmenge in zweifacher Art ein Urtheil zu gewinnen: einmal besteht die Möglichkeit, dass sich eine Verminderung der secernirten Labmenge durch Verspätung der Gerinnung der eingebrachten Milch zu erkennen gebe, andererseits konnten aber auch von einer weiteren Untersuchung der ausgeheberten Molke auf ihre milchgerinnende Fähigkeit Aufschlüsse erwartet werden. Wenn für die Beurtheilung der letzteren Methodik auch nicht ausser Acht gelassen werden darf, dass das Käsegerinnsel der Molke Ferment durch physikalische Bindung entzieht, so war dies doch ein [Reichel und Spiro (24)] bei Verwendung der gleichen Milchart auch bei verschiedenen Versuchen gleichmässig ablaufender Vorgang, während bei jeder anderen, feste Speisen enthaltenden Probekost die verschiedene Zerkleinerung derselben, sowie ihre gewiss ungleichartige Qualität und das ebenso (auch zeitlich!) wechselnde Mengenverhältniss von flüssigen und festen Inhaltsmassen eine vollständige Ungleichmässigkeit der verschiedenen Versuche bedingen.

Zudem handelt es sich bei der Milch um eine Niederschlagsbildung in der bereits das Ferment enthaltenden Lösung, im anderen Falle um Aufnahme von Ferment in die Mischung flüssiger und fester Antheile, und es ist kaum fraglich, dass die Bedingungen für die Fermentabsorption im ersteren Falle weitaus gleichartigere sein müssen.

Eine Uebertragung der Arthus'schen Versuche auf Magenkranke musste somit die beste Möglichkeit bieten, über den Fermentvorrath der nüchternen Schleimhaut ein Urtheil zu gewinnen.

Ich führte daher im Sommersemester 1905 derartige Versuche an den Magenkranken der Klinik (incl. Ambulatorium) aus. Die Zahl meiner Fälle beläuft sich auf 32[1]).

Meine Aufgabe zerfiel dabei in 2 Theile: Untersuchung des Ver-

---

1) Durch die Güte des Herrn Prof. v. Hacker und Primarius Knappitsch war es mir auch möglich, Fälle der chirurgischen Klinik und der II. med. Abtheilung des Grazer Landeskrankenhauses zu untersuchen, wofür den genannten Herrn auch an dieser Stelle der Dank ausgesprochen werden möge.



haltens der eingeführten Milch im Magen selbst und Prüfung der gewonnenen Molken auf ihren Fermentreichthum.

I.

Ich will nun zunächst über die an Magenkranken angestellten Versuche über die Veränderung der in den Magen eingebrachten Milch berichten.

Die Versuche wurden derart durchgeführt, dass die Kranken stets um 8 Uhr früh 150 g rohe Milch zu trinken bekamen, und der Magen exact 5 Minuten später mittelst Magenschlauch entleert wurde. Es erfordert dies eine leicht erreichbare technische Sicherheit in rascher Sondirung. Die Kranken müssen natürlich die Milch möglichst rasch trinken; deshalb wählte ich ein geringeres Quantum als Arthus, da man sonst mit der Festsetzung des zeitlichen Ausgangspunktes auf Schwierigkeiten stösst.

Die untersuchten Kranken waren alle seit 12 Stunden nüchtern. Wo Ueberstauung bestand, war 12 Stunden vorher der Magen gewaschen worden. Irgend einen derartigen Eingriff unmittelbar vor der Darreichung der Milch vermied ich durchgehends, trotzdem Versuche von Arthus zeigten, dass eine vorher durchgeführte Magenwaschung (bei normalen Hunden) der Schleimhaut ihr Ferment nicht zu entziehen vermag. Maassgebend dafür war mir einerseits die Befürchtung, dieser Befund könne vielleicht auf den bezüglich der Fermentabscheidung anders sich verhaltenden Menschen (siehe Rzentkowski) — ganz besonders unter pathologischen Verhältnissen — nicht zutreffen. Andererseits war zu bedenken, dass durch die Entfernung des nüchternen Saftes eine Labmenge (Boas), welche unbedingt dem in der Ruhe angebildeten Labvorrath zuzurechnen ist, der Bestimmung entgeht.

Bei der Ausheberung exact 5 Minuten nach Einnahme der Milch gewann ich nun in den meisten Fällen — ebenso wie Arthus — ein in dünne Molke und festklumpige Käsegerinnsel geschiedenes Product der Labgerinnung. Bei einer kleineren Zahl von Fällen hingegen fand ich eine noch ungeronnene Milch vor, ich brachte dieselbe dann sofort auf 45° und stellte fest, wie lange nach der Einnahme diese Milch ausserhalb des Körpers zum Gerinnen gebracht wurde.

Ich konnte somit feststellen, dass die von Arthus als dem normalen Magen zukommende Fähigkeit, Milch in 5 Minuten zur Gerinnung zu bringen, bei einigen Magenkrankheiten verloren geht.

Um zu ermitteln, ob hierbei nur ein zufälliges Vorkommniss oder eine wirkliche Verminderung der heraustretenden Fermentmenge vorliegt, musste ich natürlich Arthus auch in der weiteren Untersuchung der Molke folgen, indem ich deren Labgehalt bei den einzelnen Fällen ermittelte, wobei ich gleichzeitig auch ein anderes Magenferment, das Pepsin, in den Kreis meiner Betrachtungen zog. Ueber diesen Theil meiner Versuche werde ich erst in den nachfolgenden Abschnitten berichten.

In jedem Falle wurde auch die Molke auf ihr Verhalten gegen Lakmuspapier und Phenolphthalein geprüft. Eine gegen Congopapier sauer reagirende Molke kam nie zur Beobachtung.

Ich lasse nun die Beschreibung der Versuche folgen.

A. Fälle mit normalem Verhalten gegen eingeführte Milch.

Die Zahl dieser Beobachtungen beläuft sich auf 23. Diese Reihe umfasst: Katarrhe (5), Ulcera (2), Gastralgien (6), gastrische Krisen (1),

sonstige nervöse Magenbeschwerden (3), Gastroptosen (3), sowie 3 an Magengesunden ausgeführte Versuche.

a) Katarrhe.

Fall 1. J. H., 35jährige Private. Akuter Magenkatarrh nach Indigestion seit 3 Tagen. Probefrühstück entsprechend 100 ccm Magensaft = 40 ccm $\frac{N}{10}$ freie Säure und 60 ccm Ges.-Säure.

150 ccm Milch in 5 Min. geronnen;

10 ccm Molke = 0,8 ccm $\frac{N}{4}$ Lauge.

Fall 2. F. Z., 40jähriger Bergarbeiter, seit einem halben Jahre bestehender Trinkerkatarrh. Probefrühstück anacid, Ges.-Acid 42.

150 ccm Milch in 5 Min. geronnen,

10 ccm Molke = 0,5 ccm $\frac{N}{4}$ Lauge.

Fall 3. P. S., 52jähriger Inwohner. $^1/_4$ Jahr bestehender Katarrh. Mageninhalt 40 ccm freie Salzsäure, 50 ccm Ges.-Säure.

150 ccm Milch in 5 Min. geronnen,

10 cccm Molke = 0,8 ccm $\frac{N}{4}$ Lauge.

Fall 4. J. M., 43jährige Private. Subacuter anacider Katarrh.

150 ccm Milch in 5 Min. geronnen,

Molke reagiert neutral.

Fall 5. M. R., 40jährige Arbeiterin. Seit einem Jahre bestehender Katarrh.

150 ccm Milch in 5 Min. geronnen.

10 ccm Molke = 0,6 ccm $\frac{N}{4}$ Lauge.

b) Ulcera.

Ich war in der Lage, zwei sichere Ulcera zu untersuchen. Das eine derselben war ein frisches Ulcus, das andere eine Ulcusstenose.

Fall 6. A. G., 19jähriger Knecht. Seit 1 Jahr bestehendes Ulcus. Typische Schmerzen und Erbrechen nach dem Essen. Vor 3 Wochen Melaena. Starke circumscripte Druckempfindlichkeit im Epigastrium. Wegen der frischen Blutung wurde eine andere Prüfung des Mageninhalts unterlassen.

150 ccm Milch in 5 Min. geronnen,

10 ccm Molke = 1,2 ccm $\frac{N}{4}$ Lauge.

Fall 7. E. S., 50jähriger Eisenarbeiter. Seit 6 Jahren bestehendes Magengeschwür, das seit den letzten 6 Monaten Stenosenerscheinungen (Erbrechen reichlicher Massen) zeigte. Magen bis 3 Finger unterm Nabel reichend, Plätschern. Im Magen 12 Stunden nach einer Mahlzeit Speisereste. Probemahlzeit: 77 ccm freie Säure, 94 ccm Ges.-Säure. Kein Palpationsbefund.

Dem Kranken wird abends eine Magenauswaschung verabreicht. 12 Stunden darauf (nüchtern):

150 ccm Milch in 5 Min. geronnen.

c) Gastralgien.

Unter dieser Gruppe habe ich neben reinen Gastralgien auch einige höchst ulcusverdächtige Fälle aufgenommen, bei denen es während der

Beobachtung nicht gelang, zwingende Beweise für die Diagnose Ulcus zu erbringen (Fall 8, 9, 11).

Fall 8. Th. K., 18jährige Köchin. Seit 3 Jahren continuirliche Magenschmerzen und Erbrechen. Starker Druckschmerz im Epigastrium (circumscript) und entsprechend dem 11. Brustwirbel links hinten. Probefrühstück 45 ccm freie Säure, 90 ccm Ges.-Säure.

150 ccm Milch in 5 Min. geronnen,

10 ccm Molke = 1,4 ccm $\frac{N}{4}$ Lauge.

Fall 9. Th. Ko., 24jährige Köchin. Oefter anfallsweise Schmerz und Erbrechen, besonders seit 4 Wochen.

Magengrube etwas, Boas' Druckpunkt stärker empfindlich. Probefrühstück: 40 ccm freie Säure, 70 ccm Ges.-Säure.

150 ccm Milch in 5 Min. geronnen,
Molke neutral.

Fall 10. K. F., 16jährige Magd. Seit 1 Jahr stechende Schmerzen und Erbrechen nach dem Essen. Keine Druckempfindlichkeit.

150 ccm Milch in 5 Min. geronnen,

10 ccm Molke = 0,8 ccm $\frac{N}{4}$ Lauge.

Fall 11. F. K, 46jähriger Bäcker. Magenschmerzen ohne Erbrechen, keine Druckempfindlichkeit. Probefrühstück: 40 ccm freie Säure, 60 ccm Ges.-Säure.

150 ccm Milch in 5 Min. geronnen.

10 ccm Molke = 0,7 ccm $\frac{N}{4}$ Lauge.

Fall 12. J. F., 60jähriger Winzer. Krampfartige Magenschmerzen und Erbrechen seit 3 Jahren; leichte Druckempfindlichkeit des Epigastriums. Probefrühstück: Keine freie Säure, 25 ccm Ges.-Säure.

150 ccm Milch in 5 Min. geronnen,
Molke neutral.

Fall 13. J. Th., 46jähriger Knecht, Schmerzen und Erbrechen unabhängig von der Nahrungsaufnahme seit 6 Wochen. Freie Säure im Probefrühstück.

150 ccm Milch in 5 Min. geronnen,

10 ccm Molke = 1,4 ccm $\frac{N}{4}$ Lauge.

d) Gastroptosen.

Fall 14. K. F., 28jährige Näherin. Leichte Magenbeschwerden seit $1/_2$ Jahr. Nie entbunden. Magen reicht von 5 cm oberhalb bis $4^1/_2$ cm unterhalb des Nabels.

150 ccm Milch in 5 Min. geronnen,

10 ccm Molke = 1,0 ccm $\frac{N}{4}$ Lauge.

Fall 15. J. L., 40jährige Arbeiterin. Nie entbunden. Seit mehreren Jahren ziehende Schmerzen und Appetitlosigkeit. Der Magen reicht von 5 cm oberhalb bis $8^1/_2$ cm unterhalb des Nabels. Probefrühstück: 30 ccm freie Säure, 44 ccm Ges.-Säure.

150 ccm Milch in 5 Min. geronnen,
Molke neutral.

Fall 16. R. W., 36jähriger Gefangenenaufseher. Seit 4 Wochen Magenbeschwerden (Druck, Uebelkeiten, Dyspepsie). Costae fluctuantes. Der Magen reicht von 5 ccm oberhalb bis $4^1/_2$ cm unterhalb des Nabels.

150 ccm Milch in 5 Min. geronnen,

10 ccm Molke = 0,8 ccm $\frac{N}{4}$ Lauge.

e) Gastrische Krisen.

Fall 17. M. E., 53jährige Arbeiterin. Seit 12 Jahren bestehende Tabes. Seit 3 Monaten bestehen anfallsweise heftige Schmerzen und unstillbares Erbrechen. Die Untersuchung erfolgte während eines Anfalls.

150 ccm Milch in 5 Min. geronnen,

10 ccm Molke = 0,3 ccm $\frac{N}{4}$ Lauge.

f) Sonstige nervöse Magenbeschwerden.

Fall 18. M. U., 21jährige Näherin. Hysterica. Seit einem halben Jahr Magenbeschwerden. Probefrühstück: 53 ccm Ges.-Säure, 23 ccm freie Säure.

150 ccm Milch in 5 Min. geronnen,

10 ccm Molke = 0,8 ccm $\frac{N}{4}$ Lauge.

Fall 19. H. F., 40jähriger Arbeiter. Seit der Jugend periodische Magenbeschwerden, besonders dyspeptischer Natur. Untersuchung während eines Anfalls.

150 ccm Milch in 5 Min. geronnen,

10 ccm Molke = 1,8 ccm $\frac{N}{4}$ Lauge.

Fall 20. A. P., 22jähriger Schuhmacher. Stark nervös; seit 3 Monaten Magenbeschwerden.

150 ccm Milch in 5 Min. geronnen,

10 ccm Molke = 0,8 ccm $\frac{N}{4}$ Lauge.

Fall 21. J. K., 19jähriges Mädchen. Seit einigen Monaten nervöse Magenbeschwerden, ohne objectiven Befund.

150 ccm Milch in 5 Min. geronnen,

10 ccm Molke = 1,4 ccm $\frac{N}{4}$ Lauge.

g) Magengesunde.

Hierher gehört zunächst ein Fall von rein plastischer Peritonitis tuberculosa, der wegen Bildung grosser Tumoren bei der ersten Untersuchung als Magencarcinom angesprochen wurde, was jedoch durch die genauere Untersuchung, besonders der Magenfunctionen, widerlegt werden konnte; sodann ein Reconvalescent nach Gelenkrheumatismus und ein neurasthenischer Mediciner. An beiden letzteren wurde die Milchausheberung vorgenommen im Sinne besonderer Fragestellungen, über welche ich nach Besprechung der zweiten Versuchsreihe (S. 583) berichten werde.

Fall 22. M. S., 41jährige Arbeiterin. Plastische Peritonealtuberculose.

150 ccm Milch in 5 Min. geronnen,

Molke neutral.

Fall 23. A. S., 16jähriger Cretin. Reconvalescent nach Gelenk-Rheumatismus.

150 ccm Kuhmilch in 5 Min. geronnen,

Molke neutral (s. Vers. I, S. 583).

Fall 24. E. L., 22jähriger cand. med.
150 ccm Milch in 5 Min. geronnen,
Molke neutral, s. Vers. III. S. 586.

B. Fälle mit pathologischem Verhalten gegen eingeführte Milch.

Ausbleiben einer Gerinnung innerhalb des 5 Minuten währenden Aufenthalts der Milch im Magen beobachtete ich bei 8 Kranken.

Dem klinischen Verhalten nach musste ich 5 dieser Fälle als Carcinome ansprechen, bei einem weiteren Falle besteht grosse Wahrscheinlichkeit, dass es sich um ein Carcinom handelt, ein Fall betraf eine Pankreasatrophie mit schwerer Anämie, ein letzter Fall endlich bot die Erscheinungen einer Achylie dar.

Da bei diesen Fällen eine genauere Begründung der gestellten Diagnosen erwünscht erscheint, so will ich auch nähere Angaben über die klinische Beobachtung beifügen.

Fall 25. F. M., 45jähriger Fleischhauer. Pat., der stets gesund war, leidet seit seinem 27. Jahre, wo er sich beim Heben eines Bierfasses innerlich verletzt hat, an mässigen Schmerzen in der Magengegend, die seit 7 Monaten ungemein heftig geworden sind, drückenden Charakter haben und beständig anhalten; häufiges saures Aufstossen, Widerwillen gegen Fleischnahrung. Pat. ist stark abgemagert.

Kleiner schwächlicher, stark abgemagerter Mann; blass, Temporales sehr geschlängelt, Zunge belegt, Zähne mangelhaft. Herz- und Lungenbefund normal.

Abdomen etwas eingesunken, tympanitisch, in der Magengegend stark druckempfindlich; die Leber reicht bis zum Rippenbogen. In der rechten Parasternallinie eine Vorwölbung, daselbst eine schmerzhafte Resistenz.

Im Laufe der Beobachtung magert Pat. beträchtlich ab, er beginnt zu erbrechen, erbricht später häufig, das Erbrochene reagirt gegen Congo neutral. Vom linken Rippenbogen bis zur Mittellinie herüber findet sich ein derber schmerzhafter, bei der Athmung verschieblicher, deutlich sichtbarer Tumor, der zusehends wächst.

150 ccm Milch werden in den nüchternen Magen (12 Stunden nach Auswaschung) eingeführt und 5 Minuten später vollständig ungeronnen ausgehebert. Auf 40° gebracht gerinnt die Probe erst 1 Stunde und 8 Minuten nach Einnahme der Milch durch den Kranken. Die Molke reagirt neutral.

Fall 26. A. Z., 46jähriger Nachtwächter. Pat. klagt seit 2 Monaten über Magendrücken und Spannungsgefühl nach dem Essen; er hat die Empfindung, als ob ein Geschwür im Magen wäre. Bald trat Erbrechen auf, Pat. konnte dann nur von flüssiger Nahrung leben und magerte ab. Seine Esslust ist unvermindert.

Mittelgrosser, schlanker, abgemagerter Mann, blass, Herz- und Lungenbefund normal, Milz nicht vergrössert. Unterm linken Rippenbogen tritt eine gut begrenzte, respiratorisch wenig verschiebliche harte, druckempfindliche Geschwulst herab; die Lymphdrüsen vergrössert. Der Magen reicht nicht über die Nabelhorizontale. 12 Stunden nach einer Mahlzeit ist derselbe leer.

Der Mageninhalt enthält (nach Probefrühstück) keine freie Säure, 50 Ges.-Säure, kein Pepsin.

150 ccm Milch, nüchtern eingenommen, werden 5 Minuten später ungeronnen ausgehebert und gerinnen, auf 40° gebracht 17 Minuten nach Einnahme durch den Kranken. Die Molke ist sauer (10 ccm = 2,6 ccm $\frac{N}{4}$).

Fall 27. G. F., 43jährige Arbeiterin. Seit 3 Monaten leidet Pat. an heftigen ziehenden Schmerzen in der Magengegend und in der Umgebung des Nabels. Gleichzeitig stellte sich saures Aufstossen sowie Erbrechen, besonders nach Nahrungsaufnahme, ein; das Erbrochene ist dunkelbraun gefärbt. Appetit gering, Widerwillen gegen Fleisch. Sie ist stark abgemagert, und giebt an, seit 2 Monaten eine Geschwulst im Unterleib zu tasten.

Klein, abgemagert, blassgelblich, Zunge belegt, Brustorgane normal, Leber und Milz nicht vergrössert.

Abdomen wenig gewölbt, Bauchdecken schlaff. Knapp links vom Nabel eine vom Rippenbogen bis zum Nabel reichende, über 5 Querfinger breite, plattenförmige Geschwulst, die nach oben und unten zu scharfrandig begrenzt ist, mit harter, glatter Oberfläche und stumpfen überhängenden Rändern. Sie ist respiratorisch deutlich, passiv weniger gut verschieblich, verschiebt sich bei Blähung des Magens nach rechts; sie ist schmerzhaft. Der Magen ist tonisch contrahirt und reicht bis 5 Querfinger unter den Nabel. Der nüchterne Magen leer. Probefrühstück anacid, Ges.-S. = 20.

150 ccm Milch werden 5 Minuten nach Einnahme ungeronnen ausgehebert und gerinnen ca. eine Minute danach im Glase. Die Molke reagirt neutral.

Fall 28. St. Pr., 40jähr. Privatier. Hat stets an Magenbeschwerden gelitten. Seit etwa 3 Monaten nahmen dieselben sehr stark zu; es trat dann Aufstossen auf, nach dem Essen stellten sich Schmerzen ein, gelegentlich auch Erbrechen. Starke Abmagerung, seit etwa 6 Wochen bemerkt Pat. eine rasch wachsende Geschwulst im Abdomen.

Gross, kräftig, abgemagert, blass, Zunge mässig belegt, an den Brustorganen nichts Pathologisches.

Im Abdomen fällt eine circa 3 Querfinger breite, flache Geschwulst auf, die unter dem linken Rippenbogen hervorkommt, vom Nabel 4 Querfinger entfernt ist, rundliche Form hat, leicht erhaben, sehr hart und scharf abgesetzt, gar nicht druckempfindlich ist. Respiratorisch tritt sie sehr deutlich nach abwärts. Bei Blähung des Magens wird sie undeutlicher, vom luftkissenartigen Magen überlagert.

Magen reicht nicht über den Nabel, ist im nüchternen Zustande leer. Der Mageninhalt (Frühstück) ist anacid. Ges.-Säure = 12.

Pepsin stark vermindert (in 24 Stunden 2 mm).

150 ccm Milch können 5 Minuten nach Einnahme ungeronnen ausgehebert werden und gerinnen im Ganzen 6,5 Minuten nach Einnahme. Die Molke reagirt neutral.

Fall 29. M. V., 49jährige Bäuerin. Pat. leidet seit einiger Zeit an Erbrechen. Das Erbrochene war nie blutig oder schwärzlich; bald darauf bemerkte sie das Wachsthum einer Geschwulst im Abdomen und in der letzten Zeit magerte sie stark ab.

Klein, gracil, stark abgemagert, blassgelb gefärbt. Zunge stark belegt; oberhalb des Nabels eine handbreite, faustgrosse Geschwulst, die nicht druckempfindlich ist, sowohl passiv als mit der Athmung gut verschieblich ist, und bei Magenblähung sich als dem Magen angehörig erweist. Probefrühstück: Keine freie Säure, 18 Ges.-Säure, kein Pepsin.

150 ccm Milch werden 5 Minuten nach der Einnahme in flüssigem Zustande entnommen und gerinnen im Ganzen 12 Minuten nach der Einführung in den Magen. Die Molke reagirt neutral.

Fall 30. M. Sch., 62jährige Bäuerin. Seit einem Jahre leidet Pat. an krampfartigen Schmerzen in der Magengegend. Der Appetit ist unvermindert, Pat. hat öfter erbrochen.

Schwach, mager, blass, Zunge belegt. Brustorgane normal. Die Leber reicht

bis 2 Querfinger unter dem Rippenbogen. In der Magengegend leichte Druckempfindlichkeit, jedoch kein Tumor zu tasten.

Der Mageninhalt (Probefrühstück) bei wiederholten Untersuchungen anacid. Ges.-Säure = 10, kein Pepsin.

150 ccm Milch werden nach 5 Minuten ungeronnen ausgehebert und gerinnen nach weiteren 4 Minuten. Die Molke ist neutral.

Fall 31. C. R., 16jähriges Dienstmädchen. Seit etwa 5 Monaten stellten sich bei der Pat., die früher nie an Magenbeschwerden gelitten hat, allmälig Magenbeschwerden ein, die seit 4 Wochen sehr heftig geworden sind. Dieselben begannen mit Brennen und Schmerzen in der Magengrube, welche später beständig andauerten, nach Nahrungsaufnahme nur nachliessen. Nachts hören die Schmerzen vollkommen auf, sie kann schlafen. Die Schmerzen waren nie so heftig, dass Pat. nicht arbeiten konnte. Sie hat niemals erbrochen, ist nicht abgemagert, nur soll sie seit letzter Zeit etwas blässer sein.

Kräftiges, gut genährtes, robustes Mädchen, nur mässig blass, Zunge nicht belegt, feucht, Brustorgane normal.

Abdomen straff virginell. Genitale normal, virginell.

Magengegend nicht druckempfindlich, daselbst kein Tastbefund. Magengrenzen normal.

Probefrühstück, keine freie Säure, 40 Ges.-Säure, kein Pepsin.

Die Milch (150 ccm) wird 5 Minuten nach Einnahme ungeronnen ausgehebert und gerinnt weitere 15 Minuten danach. Die Molke reagirt neutral.

Der letzte Fall dieser Reihe stellt keine eigentliche Magenkrankheit dar: er betrifft einen Fall von Pankreasatrophie (Sectionsdiagnose), die wegen Verdacht auf occultes Magencarcinom dieser Untersuchung unterzogen wurde.

Fall 32. M. K., 58jährige Tagelöhnersgattin, kam in den letzten Lebenstagen in unsere Beobachtung und bot die Erscheinungen einer schweren secundären Anämie dar.

Die Pat. erhielt nüchtern 150 ccm Milch, welche 5 Minuten später ungeronnen ausgehebert wurde. Die Gerinnung erfolgte 13 Minuten nach Einnahme. Die Molke reagirte neutral.

Ueberblickt man diese beiden Versuchsreihen, so zeigt sich, dass bei der Mehrzahl der untersuchten Magenkranken die von Arthus als normal erkannte Fähigkeit, Milch in 5 Minuten zur Gerinnung zu bringen, erhalten geblieben war. Dabei fällt auf, dass unter denjenigen Fällen, denen diese Fähigkeit verloren gegangen war, fast ausschliesslich solche Krankheiten vertreten sind, welche nach den bisherigen Erfahrungen mit Verminderung der Pepsin- und Labmenge einhergehen: Carcinome, atrophische Katarrhe, Krankheiten, welche hingegen in der ersten Beobachtungsreihe vollkommen fehlen.

Das Phänomen der (gegenüber dem Normalen) verspäteten Gerinnung selbst ist dabei kein gleichmässiges: es kommen ebenso wohl Verzögerungen um eine einzige Minute als auch Verspätungen von mehr als einer Stunde vor; es bestehen somit Uebergänge zum Normalen, und eine richtige Bewerthung dieses Umstandes wird wohl erst später durch Beurtheilung grösserer Versuchsreihen möglich werden.

Eine besondere Besprechung erfordern noch die Aciditätsverhältnisse der Molken. Zunächst konnte die Untersuchung der wenigen nor-

malen Fälle, die mir vorlagen, Arthus' Befund bestätigen, dass die Milchgerinnung bei neutraler Reaction vor sich gehe. Auch die Fälle der zweiten Reihe verhielten sich fast durchweg ebenso. Die Fälle der ersten Reihe hingegen zeigen Aciditäten der Molken, welche besonders bei den Magengeschwüren recht beträchtliche genannt werden können. Erreichen sie doch — ausgedrückt in der bei Beurtheilung der Magensäfte gebräuchlichen Ausdrucksweise — Werthe bis zu 45 ccm $\frac{N}{10}$ Säure entsprechend 100 ccm Molke!

Diese Thatsache lässt verschiedene Deutungen zu: einmal kann (da ich Auswaschung vor der Milchdarreichung stets vermied) die Säuerung von beigemengtem nüchternen Saft herrühren, wobei man allerdings ein sehr reichliches Vorkommen von Nüchternsecretion unter meinen Fällen voraussetzen müsste. Oder aber es kann sich um eine unter pathologischen Verhältnissen erleichterte Abscheidung von Salzsäure (ganz besonders beim Ulcus!) und eine dadurch geänderte Mechanik der Secretion nach Milcheinfuhr handeln. Auch diese Vorstellung begegnet keinen Schwierigkeiten, nachdem durch Riegel und Schiff gezeigt worden ist, wie sich die Salzsäuresecretion durch pathologische Verhältnisse in ihrem zeitlichen Ablauf beeinflussen lässt.

Zur Aufklärung dieser Frage wird es sich empfehlen, bei späteren Versuchen nebenher auch Milchausheberungen nach vorheriger Entfernung des Nüchtern-Saftes durch die Magensonde anzustellen[1]).

Im Anschlusse an diese Versuche schien es mir interessant, auch das Verhalten der Frauenmilch unter den von Arthus gewählten Versuchsbedingungen festzustellen. Mit Rücksicht auf die bekannte Ungerinnbarkeit der Frauenmilch extra corpus, von deren Gültigkeit auch für das Parachymosin ich mich vorher überzeugte, war es zu erwarten, dass Frauenmilch auch im Magen sich anders verhalten werde als Kuhmilch.

Versuch 1. Ein 16jähriger magengesunder Reconvalescent von acutem Gelenkrheumatismus (Fall 23, S. 579) erhielt nüchtern 150 ccm Frauenmilch, welche im hiesigen Gebärhause von einer gesunden Amme durch Auspressen gewonnen worden war. 5 Minuten später dem Magen entnommen zeigte sich dieselbe ungeronnen und blieb, in den Thermostaten verbracht, 12 Stunden lang ungeronnen.

Am nächsten Tage erhielt der Kranke 150 ccm Kuhmilch, die nach 5 Minuten in vollkommen geronnenem Zustand ausgehebert wurde.

Wie man sieht, verhält sich auch innerhalb des Magens die Frauenmilch anders als Kuhmilch und die Fermentmenge, die genügt, letztere in 5 Minuten zu coaguliren, reicht nicht aus, Frauenmilch überhaupt zum Gerinnen zu bringen. Dies muss auffallend erscheinen, da im kindlichen Magen zweifellos Frauenmilch zur Gerinnung gebracht wird, wobei allerdings Säuerung mitspielen kann.

---

1) Die Säuerung der Milch kann bei den pathologischen Fällen der I. Reihe gewiss die Gerinnung begünstigen und muss somit die Gerinnungszeit der Milch im Magen ausser vom Fermentvorrath auch noch von dieser Säuerung abhängig erscheinen. Um so nothwendiger erscheint es, dieser gewissermassen empirischen Probe noch die (Cap. IV) weitere Untersuchung der Molken folgen zu lassen, welche durch Neutralisation der Molke gestattet, eine derartige Täuschung auszuschliessen.

Vielleicht lassen sich hierfür Versuche von Sommer (16) zur Erklärung heranziehen, welche ergaben, dass Milch im Magen jüngerer Thiere rascher zur Gerinnung kommt als bei erwachsenen Thieren. Sommer bemühte sich auch, diesen Unterschied durch chemische Untersuchung der Magenschleimhaut zu erklären und fand dieselbe bei jungen Thieren reicher an Labferment.

II.

Bei der einfachen Beobachtung des Verhaltens in den Magen eingeführter Milch hat sich bereits gezeigt, dass ein Theil der Magenkranken in der Geschwindigkeit der Coagulation derselben hinter dem Normalen zurückbleibt. Eine derartige Verschiedenheit weist mit grosser Entschiedenheit auf eine Störung der Labsecretion in diesen Fällen hin. Mit Sicherheit können wir aber die Gerinnungszeit einer in den Magen eingebrachten Milchmenge nicht ohne Weiteres als den Ausdruck der abgegebenen Labmenge auffassen, da die bei meinen Versuchen beobachtete ungleiche Säuerung des Mageninhalts ein die Gerinnung in ungleichmässiger Weise unterstützendes Moment darstellen musste. Um so nothwendiger erschien es, durch weitere Untersuchung der gewonnenen Molken im Sinne von Arthus deren Labgehalt festzustellen, um die fördernde Wirkung der Säure auszuschalten. Eine solche Untersuchung versprach ja nach den eingangs mitgetheilten Erwägungen ausserdem die sichersten Aufschlüsse über die dem Magen zur Verfügung stehende Labmenge.

Für die Bestimmung des Labgehalts der Magensäfte zu klinischen Zwecken wurden bisher zumeist Methoden angewendet, welche dem Princip nach darin bestehen, dass jene letzte Verdünnung ermittelt wird, bei der der Magensaft Milch überhaupt noch dick zu legen vermag (Boas, Oppler, Votruba, Mixa, Robin und Gourand).

Da zu einer richtigen Beurtheilung der gefundenen Differenzen es unerlässlich erschien, auch über die Beziehungen zwischen Concentration und Wirksamkeit der untersuchten Lösungen Aufschlüsse zu gewinnen, so konnte diese Methode meinen Zwecken nicht vollkommen genügen.

Ich wählte daher die bei physiologischen Versuchen zumeist gebrauchte Methode der Labbestimmung durch Ermittelung der Gerinnungszeit. Bereits Boas und Klemperer machen Angaben über die Gerinnungszeiten der von ihnen untersuchten Magensäfte (bezüglich Milchzusatz). Seither ist von physiologischer Seite diese Methode ausgebildet und insbesondere von Fuld (18) derart modificirt worden, dass sie auch für kürzeste Gerinnungszeiten verwendbar ist.

Die Gerinnungszeit einer zugesetzten (zehnfachen) Menge Milch hat sich nämlich durch vielfältige an Rinderlablösungen gemachte Erfahrung (zuerst von Segelcke und Storch) insofern als charakteristisch für den Labgehalt einer Lösung erwiesen, als gefunden wurde, dass das Product aus Labmenge und Gerinnungszeit constant bleibt — „Zeitgesetz“.

Eine Prüfung dieser Verhältnisse für den menschlichen Magensaft

durch Bang (19) zeigte jedoch, dass dieses Zeitgesetz auf das menschliche Labferment keine Anwendung findet, dass also das Product aus Gerinnungszeit und der Menge des zugesetzten Ferments nicht constant ist, sondern mit zunehmender Verdünnung erheblich wächst; es verlängern sich also bei zunehmender Verdünnung die Gerinnungszeiten ganz unverhältnissmässig, und es erlosch die Wirksamkeit selbst starker Fermentlösungen bereits bei nur mässiger Verdünnung. Ebenso verhielt sich das Labferment des Schweines, welches Bang aus Schweinemägen gewann oder in käuflichen Pepsinpräparaten als Beimengung nachwies. Da dasselbe sich auch noch durch andere wichtige Eigenschaften (Verhalten gegen Alkalien, gegen Erhitzung, gegen Chlorcalcium) vom Chymosin des Rindermagens unterschied, so stellte Bang dieses neue Labferment dem Chymosin als Parachymosin gegenüber. Diese Beobachtungen, welche das menschliche Labferment bezüglich seiner Wirkungsweise nicht nur zum echten Chymosin, sondern noch mehr zu den hydrolytischen Fermenten in schroffen Gegensatz stellte, liess mich gerade die Methode der Bestimmung der Gerinnungszeit für sehr geeignet erblicken, selbst kleinere Concentrationsunterschiede durch bedeutende Ausschläge anzuzeigen.

Meine Versuche wurden in der Art angestellt, dass ich die durch Filtration vom Käsegerinnsel erhaltene Molke zunächst gegen Lacmuspapier vorsichtig mit $^1/_4$ Lauge neutralisirte, dann davon 1 ccm in eine Eprouvette brachte, die sich in einem auf 45° eingestellten Wasserbad befand. Neben derselben war eine Uhr aufgehängt und mit Beginn einer neuen Minute stürzte ich 10 ccm vorgewärmte Milch aus einer anderen Proberöhre zum Molke, schwenkte die Eprouvette rhythmisch bis zum Eintritt der leicht kenntlichen Gerinnung, welchen Moment an der unmittelbar neben der Eprouvette hängenden Taschenuhr festzuhalten nicht schwierig war.

Diese Methode hatte sich mir bei Vorversuchen am echten Chymosin bewährt und ich wählte sie besonders mit Rücksicht auf die länger dauernden Gerinnungszeiten, die bei Herstellung einer langen Verdünnungsreihe zu erwarten waren. Bei einigen (eigens bezeichneten) Versuchen, bei denen es mir auf Abmessung kleiner Zeitmomente ankam, wählte ich die von Fuld ersonnene Methodik, bei der mit Hülfe eines Metronoms sowohl der Rhythmus der Bewegungen geregelt, als die exacte Feststellung der bis zur Gerinnung verflossenen Zeit ermöglicht wird.

Da sich schon beim Verhalten der Milch im Magen so auffallende Differenzen zwischen den einzelnen Fällen herausgestellt hatten, so schien es mir wichtig, auch das andere proteolytische Magenferment, das Pepsin, in den Kreis der Untersuchung zu ziehen, da ich davon eine Ergänzung der Befunde bei den negativen Fällen erwartete.

Nachdem sich bald gezeigt hatte, dass die bei meinen Versuchen erhaltenen Molken nicht unerhebliche Mengen Pepsin enthielten, ging ich zunächst daran, an einem Magengesunden, der wegen neurasthenischer Beschwerden unser Ambulatorium aufgesucht hatte, die zeitlichen Verhältnisse der Pepsinabscheidung bei Milchdarreichung zu prüfen. Nach Versuchen Rzentkowski's, die an einem wegen Oesophagusstenose nach Laugenverätzung gastrostomirten Knaben angestellt waren, musste

man allerdings befürchten, dass die Aufenthaltsdauer von 5 Minuten nicht genügen würde, um alles Pepsin in die Milch übertreten zu lassen, denn Rzentkowki fand nach Eingabe von 250 Milch, 50 Semmel, einem Ei und Wasser ein ganz allmäliges Ansteigen der Verdauungskraft von (10 Min.) **2 mm** bis (60 Min.) **9 mm** (ausgedrückt nach Mette s. u.).

Versuch III. In ähnlicher Weise liess ich einen Magengesunden (Fall 24, S. 580) erst 150 ccm Milch trinken, entfernte einen Theil derselben nach 5 Minuten, den Rest auf der Höhe der Verdauung $^3/_4$ Stunden nach Einnahme der Milch.

Ich unterzog beide Molken der Pepsinbestimmung nach Mette (s. unten) und es zeigte sich (bei Anwendung 20facher Verdünnung), dass die 5 Minuten nach Einnahme entnommene Probe eine Verdauungskraft von 7,5 mm, die 1 Stunde später ausgeheberte von 8 mm hatte, wie man sieht, nicht hervorragende Unterschiede, die keineswegs berechtigen, anzunehmen, dass nach den ersten 5 Minuten noch eine wesentliche Fermentmenge an Milch übertritt.

Das Pepsin schloss sich somit in seinem Verhalten diesbezüglich eng dem Labferment an und ich war gewiss berechtigt, in dem Pepsingehalt der bei meinen Versuchen erhaltenen Molken ein zutreffendes Maass für den Pepsinvorrath der nüchternen Schleimhaut zu erblicken.

Die Durchführung dieser Pepsinbestimmungen hatte allerdings eine Voraussetzung, deren Prüfung ich leider erst unternahm, nachdem bereits ein Theil der Versuche abgeschlossen war: es musste vorerst das Verhalten der Milch gegen Pepsin geprüft werden, denn es war möglich, dass Bestandtheile der Milch die Pepsinverdauung fördernd oder hemmend beeinflussten.

Versuch IV. Von einer Auflösung von 4 g Merck'schen Pepsins in 50 ccm einer Salzsäure von 4,2 pM. wurden je 2 ccm zugesetzt

in Probe a) zu 4 ccm roher Milch,
„ „ b) „ 4 ccm gekochter Milch,
„ „ c) „ 4 ccm roher, durch Fällung der Milch mit Chymosin (Merck) erhaltener Molke,
„ „ d) „ 4 ccm gekochter Chymosin-Molke,
„ „ e) „ 4 ccm destillirtem Wasser.

Jede Probe wurde, mit je 2 Mette'schen Röhrchen versehen, auf 24 Stunden in den Thermostaten gebracht. Nach 24 Stunden zeigte sich in Probe e (Wasserzusatz) 13 mm Eiweiss verdaut, während sämmtliche andere Proben keine Spur von Verdauung aufwiesen.

Es bot somit auch die Pepsinbestimmung in den bei meinen Versuchen erhaltenen Molken die gleichen Schwierigkeiten, wie sie nach Nierenstein und Schiff die das Pepsin ebenfalls stark hemmenden Magensäfte darboten.

Ueber die Natur der hemmenden Substanzen geben meine Versuche keine directen Aufschlüsse; wir entnehmen denselben nur, dass es hitzebeständige, der Molke angehörige Körper sind, welche durch den Vorgang der Labgerinnung nicht zerstört werden.

Es scheint wohl wahrscheinlich, dass es, analog wie beim Magensaft (Nierenstein und Schiff), auch hier die anorganischen Bestandtheile, an denen die Molke ja reich ist, sein werden, denen diese hemmende Wirkung zukommt.

Es war nunmehr im Interesse der weiteren Untersuchungen geboten, festzustellen, wie stark diese hemmende Wirkung der Milch ist, und ob es möglich ist, dieselbe nach dem Vorgange von Nierenstein und Schiff durch zweckmässig angelegte Verdünnungen für die Analysen auszuschalten.

Versuch V. Zu diesem Zwecke versetzte ich in 10 Proben je 10 ccm der in Versuch III benützten Pepsinsalzsäure mit steigenden Milchmengen (1—10 ccm) und ergänzte stets das Volumen der Proben mit destillirtem Wasser auf 20 ccm. Als Controllprobe verwendete ich eine mit 10 ccm destillirtem Wasser versetzte Portion. In allen Proben wurde die Verdauungskraft nach Mette (24 Stunden) bestimmt.

Tabelle I giebt die Versuchsresultate wieder.

Tabelle I.

Probe	Eine Mischung von			Verdaut in 24 Stunden
	Milch	Wasser	Pepsin-Salzsäure	
a	—	10	10	10 mm
b	1	9	10	10 „
c	2	8	10	10 „
d	3	7	10	10 „
e	4	6	10	8 „
f	5	5	10	6,5 „
g	6	4	10	4,5 „
h	7	3	10	3,5 „
i	8	2	10	2 „
k	9	1	10	0 „
l	10	—	10	0 „

Wie man sieht, zeigt noch Probe k complete Hemmung, l (8 ccm) verdaute nur 1 mm, d zeigte bereits keine Spur von Hemmung mehr. Es entspricht dies einer Concentration von 3 ccm Milch auf 20 Ges.-Volum, also circa einer Verdünnung von 1 : 7. Durch Verdünnung oberhalb dieser Grenze war es mir also möglich, bei den untersuchten Molken die Hemmungswirkung auszuschalten.

Bei Durchsicht der Tabelle überrascht weiterhin die Grösse dieser hemmenden Fähigkeit der Milch.

Die verwendete Pepsinlösung übertrifft bezüglich ihrer verdauenden Kraft die stärksten normalen Magensäfte und dennoch vermögen 9 ccm Milch das peptische Vermögen von 10 ccm dieser hochwirksamen Pepsinlösung vollkommen zu lähmen. Daraus lässt sich berechnen, dass 1 l Milch eine Pepsinmenge vollkommen ausser Function zu setzen vermag, die grösser ist als die in einem Liter hochwirksamen Magensaftes enthaltene Menge! Die auch den Laien gut bekannte Thatsache, dass Erwachsene im Allgemeinen Milch schlecht vertragen, sowie die bekannte gesundheitsschädliche Wirkung der Milch auf manche Menschen (besonders auf Dyspeptiker) wurde bereits von Sommer auf eine zu geringe Menge an Labferment im Magen des Erwachsenen bezogen. Ich glaube, dass die

eben beschriebenen Versuche eine zutreffendere Begründung dieser Erfahrungsthatsachen ermöglichen.

Es dürfte sich aber auch empfehlen, diese Erfahrungen therapeutisch auszunutzen und Leuten mit herabgesetzter Verdauungskraft lieber Caseinpräparate als Milch zu verabreichen und bei forcirten Milchcuren bei Magengesunden (Nephritis, Tuberculose) im Falle dieselben von Seiten des Magens auf Schwierigkeiten stossen, gleichzeitig Pepsin zu geben.

Betreffs der Durchführung der Mette'schen Methode bei meinen Versuchen muss ich noch nachfolgende Angaben machen.

Die Mette'schen Röhrchen wurden in der Art hergestellt, dass das Eiweiss frischer Eier zu Schnee geschlagen wurde, die vom Schnee ablaufende Eiweisslösung in Röhrchen von 2 mm Durchmesser gesaugt, dieselbe einerseits zugeschmolzen und so zur Entfernung der Luftblasen mehrere Stunden vertical aufbewahrt und sodann auf genau 5 Minuten der ganzen Länge nach in siedendes Wasser gebracht wurden. Die Röhrchen wurden stets trocken aufbewahrt und an jeder Bruchfläche mit Siegellack verklebt.

Bei Anstellung der Versuche wurde die neutralisirte Molke mit der gleichen Menge einer 4,2 pM. HCl enthaltenden Salzsäurelösung versetzt, und mit ca. 1 ccm langen Mette-Röhrchen auf 24 Stunden in den Thermostaten (40^0) verbracht.

Erst bei den späteren Versuchen legte ich, mit Rücksicht auf die antiseptische Kraft der Molke, auch Verdünnungen an, welche 1 ccm Magensaft und destillirtes Wasser und 10 ccm der 4,2 prom. Salzsäure enthielten.

III.

Wenn ich nun die mit diesen Untersuchungsmethoden gewonnenen Resultate folgen lasse, so ist es nothwendig, mit einem in sich abgeschlossenen Theil derselben den Anfang zu machen, nämlich mit meinen Erfahrungen über die Beziehungen der Concentration meiner Lösungen zur Wirksamkeit derselben. Es war dies eine Frage, die unbedingt sichergestellt sein musste, ehe ich aus den Gerinnungszeiten bei verschiedenen Molken einen Schluss auf die Labconcentration der entsprechenden Molke ziehen durfte.

Ich verfuhr dabei stets in der Weise, dass ich zuerst die Zeit ermittelte, in der 1 ccm der Molke 10 ccm Milch dick legte; sodann legte ich von der Molke in bekannter Weise Verdünnungen mit dest. Wasser an und zwar 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32. Von diesen Verdünnungen liess ich wieder je 1 ccm auf 10 ccm Milch einwirken, so dass also eine gleiche Volummenge Milch hintereinander der Einwirkung ihres 10., 20., 40., 80. resp. 160. Volumtheiles der zu prüfenden Molke ausgesetzt wurde.

Dabei konnte ich zunächst Bang's Beobachtungen bestätigen: ich erhielt Curven, bei denen die Wirksamkeit des Ferments rascher abnahm, als es nach dem Zeitgesetze der Verdünnung entsprochen hätte, und die Lablösungen wurden bei nicht allzugrossen Verdünnungen bereits unwirksam. Als Beispiele führe ich die Fälle 2, 20, 15, 14 an, wobei ich mir zur rascheren Orientirung erlauben will, bei jeder Beobachtung den dem Zeitgesetz entsprechenden erwarteten Werth der gefundenen Zahl gegenüberzustellen (s. Tab. II).

Ein derartiges Verhalten fand sich jedoch nicht durchwegs, solche Curven waren im Gegentheile geradezu selten.

Tabelle II.

Fall		1 : 10	1 : 20	1 : 40	1 : 80	1 : 160
2	berechnet	—	1 Min. 2 Sec.	2 Min. 4 Sec.	4 Min. 8 Sec.	8 M. 16 Sec.
	gefunden	**31** Sec.	**1** „ **10** „	**2** „ **45** „	**7** „ **15** „	**13** „ **30** „
20	berechnet	—	2 „ 28 „	4 „ 56 „	—	—
	gefunden	**1** Min. **14** Sec.	**2** „ **30** „	**5** „ **35** „	—	—
15	berechnet	—	3 „ 10 „	6 „ 20 „	—	—
	gefunden	**1** Min. **35** Sec.	**7** „ **30** „	> **4** Std.	—	—
14	berechnet	—	46 Sec.	—	—	—
	gefunden	**23** Sec.	> **15** Min.	—	—	—

Die grösste Zahl der Curven zeigte zwar auch Abweichungen vom Zeitgesetze, jedoch im entgegengesetzten Sinne: die Wirksamkeit der Lösungen nahm weniger ab, als es der Verdünnung entsprochen hätte, ein beim Labferment bisher noch nicht beobachtetes Verhalten. Tab. III giebt einige derartige Curven wieder.

Tabelle III.

Fall		1 : 10	1 : 20	1 : 40	1 : 80	1 : 160	1 : 320	1 : 640
3	berechnet	—	6 Sec.	12 Sec.	24 Sec.	48 Sec.	1 M. 36 Sec.	3 M. 12 Sec.
	gefunden	**3** Sec.	**4** „	**9** „	**15** „	**25** „	**42** Sec.	**1** „ **42** „
9	berechnet	—	10 „	20 „	40 „	1 M. 20 Sec.	2 M. 40 Sec.	5 „ 20 „
	gefunden	**5** Sec.	**8** „	**16** „	**28** „	**53** Sec.	**2** „ **55** „	**7** „ **20** „
8	berechnet	—	20 „	40 „	1 M. 20 Sec.	2 M. 40 Sec.	5 „ 20 „	—
	gefunden	**10** Sec.	**15** „	**15** „	**30** „	**42** „	**1** „ **13** „	—
21	berechnet	—	32 „	1 M. 4 Sec.	2 M. 8 Sec.	4 M. 16 Sec.	8 „ 32 „	17 M. 4 Sec.
	gefunden	**16** Sec.	**31** „	**44** Sec.	**68** „	**1** „ **50** „	**4** „ **5** „	8 M. **14** „
11	berechnet	—	28 „	56 „	1 M. 52 Sec.	—	—	—
	gefunden	**14** Sec.	**22** „	**33** „	**1** Min.	—	—	—

Wie man aus dem Vergleich mit den obenstehenden erwarteten Werthen ersieht, sind die Abweichungen vom Zeitgesetz nicht hochgradige, sie übersteigen selten das Doppelte und erreichen ein einziges Mal das Vierfache des erwarteten Werthes; sie sind weiterhin nicht regelmässig, oder stetig zunehmend, sondern systemlos, die Curven zeigen Knickungen und Sprünge[1]). Besonders auffallend erscheint dabei, dass sich, wie Fall 9 auf Tab. III zeigt, im Verlauf einer und derselben Curve Abweichungen vom Zeitgesetz nach beiden Richtungen vereint finden!

Nicht uninteressant ist ferner, dass einige wenige meiner Curven auf längere Strecken den Verlauf der echten, dem Zeitgesetze gehorchenden Chymosincurve entsprechen oder wenigstens nur unwesentliche Abweichungen von derselben zeigen, wie dies durch folgende Tabellen bestätigt wird.

1) Dies hebt auch Becker, der die Wirksamkeit des Parachymosins nach einer ganz anderen Methode untersuchte, in einer während der Fertigstellung dieser Arbeit erschienenen Publication (Hofmeister's Beiträge. VII. 89.) hervor.

Tabelle IV.
(Fall 24.)

	1 : 10	1 : 20	1 : 40	1 : 80	1 : 160	1 : 320
berechnet	—	24 Sec.	48 Sec.	1 M. 36 Sec.	3 M. 12 Sec.	6 M. 24 Sec.
gefunden	**12** Sec.	**21** „	**47** „	**1** „ **35** „	**3** Min.	> **6** Std.

Tabelle V.
(Fall 10 und 12.)

Fall		1 : 10	1 : 20	1 : 40	1 : 80	1 : 160
10	berechnet	—	2 Min. 32 Sec.	5 Min. 4 Sec.	10 Min. 8 Sec.	20 M. 16 Sec.
	gefunden	**1** Min. **16** Sec.	**2** „ **40** „	**5** „ **15** „	**9** „ **45** „	**22** „ **55** „
12	berechnet	—	46 Sec.	1 „ 32 „	3 „ 4 „	6 „ 8 „
	gefunden	**23** Sec.	**45** „	**1** „ **37** „	**3** „ **17** „	**6** „ **35** „

Dass es sich hier aber nicht um echtes Chymosin handelt, ersieht man am Besten aus dem sprunghaften Unwirksamwerden der Lösungen am Ende der Curven, ein Verhalten, das von Bang als für das Parachymosin charakteristisch erkannt worden war, und wie Tab. VI zeigt, von mir auch ziemlich häufig bei sonst verschiedenartig verlaufenden Curven gefunden wurde.

Tabelle VI.

Fall		1 : 10	1 : 20	1 : 40	1 : 80
19	berechnet	—	2 Min. 44 Sec.	5 Min. 28 Sec.	—
	gefunden	**1** Min. **22** Sec.	**1** „ **30** „	> $1^1/_2$ Std.	—
16	berechnet	—	1 „ 10 „	2 Min. 20 Sec.	4 Min. 40 Sec.
	gefunden	**35** Sec.	**37** Sec.	**2** „ **10** „	> **30** Min.
18	berechnet	—	14 „	28 Sec.	56 Sec.
	gefunden	**7** Sec.	**20** „	> **9** Min.	< **9** Min.
22	berechnet	—	3 Min. 20 Sec.	6 Min. 40 Sec.	—
	gefunden	**1** Min. **40** Sec.	**3** „ **25** „	> **30** Min.	—

Wie man ersieht, zeigt das menschliche Labferment auch bei unseren Beobachtungen nur selten und niemals vollkommene Uebereinstimmung mit dem Zeitgesetze, aber die Abweichungen von letzterem sind viel mannigfaltiger als bei den Beobachtungen Bang's und sie erwecken nicht die Vorstellung, als wären sie der Ausdruck einer systematischen, durchgreifenden Aenderung der Beziehung zwischen Concentration und Wirksamkeit beim menschlichen Labferment (in dem Sinne etwa, wie die Schütz-Borrissow'schen Curven). Ihre auffallende Regellosigkeit lässt vielmehr an accidentelle Abweichungen denken. Sie veranlasste mich daher auch, dem Verhalten von gleichzeitig und unter gleichen Bedingungen angestellten Controlproben Aufmerksamkeit zuzu-

wenden. Daraufhin gerichtete Versuche, über die ich nunmehr berichten will, haben in der That für die Auffassung, dass beiden in meinen Curven zum Ausdruck kommenden Abweichungen vom Zeitgesetze accidentelle Einflüsse mitspielen, unterstützende Momente erbracht.

Bereits Votruba und Mixa hatten angegeben, dass das menschliche Labferment auf Milch verschiedener Qualität ungleichmässig einwirkt. Ich führte daher zunächst alle meine Versuche mit Milch von gleicher Provenienz aus. Gar bald bemerkte ich aber die überraschende Thatsache, dass bei exact ausgeführten Controlanalysen, bei denen ausserdem Temperatur, Rhythmus der Schüttelbewegung, Menge und Art der Zusammenbringung von Milch und Lab vollkommen gleichartig waren und die unmittelbar hintereinander oder auch gleichzeitig ausgeführt wurden, verschiedene Resultate ergaben.

Die Analysen wurden, wo nicht eigens angegeben, stets mit Proben der zur Ausheberung benützten Milch angestellt, und zwar noch Vormittags, wo sowohl die ausgeheberte Molke als die Milch frisch waren. Nachmittags, mit bereits etwas angesäuerter Milch angestellte Gerinnungsproben gaben stets kürzere Gerinnungszeiten.

Tabelle VII.

Fall	Gerinnungszeiten 1:10 (Controllproben).				
12	23 Sec.;	23 Sec.;	23 Sec.;	23 Sec.;	
10	1 Min. 16 Sec.;	1 Min. 16 Sec.;	1 Min. 16 Sec.;		
21	16 Sec.;	17 Sec.;	17 Sec.;	18 Sec.;	
11	10 „	10 „	11 „	13 „	
2	31 „	32 „	32 „	35 „	37 Sec.;
16	35 „	37 „	42 „	42 „	
14[1])	25 „	25 „	35 „	40 „	40 „
16[1])	17 „	20 „	22 „	30 „	
22	1 Min. 38 Sec.;	1 Min. 40 Sec.;	1 Min. 30 Sec.;		
20	1 „ 14 „	1 „ 14 „	1 „ 28 „		

1) Labferment, gewonnen durch Ausheberung von 150 ccm nüchtern getrunkenen Wassers, 5 Minuten nach Einnahme.

Aus dieser Tabelle, welche aus meinen Versuchsprotokollen nur einzelne ausgewählte Beobachtungen wiedergiebt, ist zu ersehen, dass es Fälle mit idealer Uebereinstimmung (12, 10, 7) der Analysenzahlen giebt, dass bei anderen die Schwankungen noch als Beobachtungsfehler angesehen werden können (21, 11), dass aber der grössere Theil der Molken und Magensäfte Differenzen in den Gerinnungszeiten aufweist, die so wesentlich sind, dass man bei diesen Beobachtungen nicht mehr von einer Constanz der Gerinnungszeiten unter den angegebenen gleichartigen Versuchsbedingungen sprechen kann. Betragen die Unterschiede bei Fall 16 doch fast 100 pCt.!

Um die Möglichkeit, dass die Ursache dieser Befunde in der wechselnden Abgabe hemmender Substanzen aus dem Eprouvettenglas gelegen sei, auszuschliessen, führte ich einige dieser Versuche in einer Platinschale aus, welche zwischen den Controll-

versuchen gewaschen und geglüht wurde. Dabei zeigte sich die gleiche Unregelmässigkeit wie bei Verwendung der Eprouvetten; so konnte ich z. B. einmal (unter Benutzung der Fuld'schen Metronomtechnik) hintereinander die Controllwerte 37, 51, 46 und 42 Secunden constatiren.

Dass an diesen Befunden weiterhin nicht die (stets einheitliche) Qualität der von mir verwendeten Milch die Schuld trug, konnte ich zunächst durch wiederholte Prüfung dieser Milch gegen Rinderlab (Merck) zeigen, ferner durch zwei mit Anwendung der Fuld'schen Methodik (Metronom) durchgeführte Versuche, bei denen eine andere Milchsorte zur Verwendung kam. Dieselbe war unter meiner Aufsicht einer gesunden Kuh entnommen und von mir in gereinigten Gefässen in's Laboratorium überbracht worden, woselbst sie 4 Stunden nach der Entnahme zur Untersuchung kam. Wie Tabelle VIII zeigt, verhielt sich auch diese unter allen Cautelen entnommene Milch gegen die untersuchten Magensäfte ebenso wie die bei den andeien Versuchen verwendete Milch, welche mir von der Spitalsküche zur Verfügung gestellt worden war.

Tabelle VIII.

Fall	Verdünnung	Gerinnungszeiten (Controlproben)
9	1 : 25	41.5 Sec.; 36 Sec.; 46.5 Sec.; 47 Sec.
22	1 : 25	17.5 Sec.; 29.5 Sec.

Durch diese Versuche ist es ganz ausser Zweifel gestellt, dass dem Labferment des Menschen, wie es sich durch Ausheberung gewinnen lässt, eine Constanz der Gerinnungszeit unter gleichen Versuchsbedingungen nicht stets zukommt, sondern dass bei vielen Magensäften gleichzeitig ausgeführte Parallelversuche wesentlich verschiedene Gerinnungszeiten zeigen.

Dabei habe ich aus meinen Versuchen den Eindruck gewonnen, dass die Inconstanz der Gerinnungszeiten mit der Verdünnung zunimmt: wenigstens ergaben verdünnte Molken die grössten Differenzen in den Gerinnungszeiten, die ich beobachten konnte.

So konnten bei Fall 22, der in der Verd. 1:10 Constanz der Gerinnungszeit (5 Sek.) aufwies, in grosser Verdünnung (1 : 320) nachfolgende Werthe gemessen werden: 2 Min. 30 Sek.; 2 Min. 45 Sek.; 2 Min. 55 Sek.; 3 Min. 30 Sek.; 3 Min. 55 Sek. Ebenso zeigte Fall 9, bei dem in der Verd. 1 : 10 nur geringe Differenzen (1 Min. 38 Sek.; 1 Min. 40 Sek.; 1 Min. 30 Sek.); beobachtet wurden, in der Verdünnung 1:20 ganz hervorragende Inconstanz (2 Min. 55 Sek.; 3 Min. 30 Sek.; 5 Min. 30 Sek.; > 15 Min.; > 17 Min.).

Angesichts dieser Thatsachen verlieren meine vorhin mitgetheilten „Verdünnungscurven" ihre Bedeutung als Ausdruck der Beziehung zwischen Concentration und Wirksamkeit vollends, und man wird in Zukunft nur dann eine Curve berücksichtigen dürfen, wenn sie in allen Punkten durch stimmende Controlanalysen gedeckt erscheint. Die in meinen Curven zum Ausdruck kommenden Abweichungen vom Zeitgesetze, die ganz sprunghaft und unsystematisch sind, die Lablösung einmal wirksamer erscheinen lassen als es der Berechnung entspricht, ein anderes Mal (sogar im Verlauf einer und derselben Curve!) im gegentheiligen Sinne das Zeitgesetz überschreiten, werden nunmehr durch die Inconstanz der Ge-

rinnungszeiten leicht verständlich und es erscheint vorläufig nicht nothwendig, noch ausserdem eine principielle Aenderung der Beziehung zwischen Concentration und Wirkungsweise beim Parachymosin — im Sinne Bang's — zu ihrer Erklärung heranzuziehen. Keinesfalls genügen aber die bisher bekannten Befunde zur Begründung einer derartigen Annahme.

Dabei macht das Vorkommen constanter Gerinnungszeiten sowie echter Chymosincurven bei einzelnen Fällen wahrscheinlich, dass die Unregelmässigkeiten in der Gerinnung der anderen Fälle auf accidentelle, den Gerinnungsablauf störende, theils denselben verzögernde, theils vollständig hemmende Momente zurückzuführen seien.

Um so interessanter erschien es mir, zur näheren Charakterisirung dieser Gerinnungsverzögerungen einige orientirende Versuche auszuführen.

Die grundlegenden Versuche Hamarsten's sowie Arthus und Pages (22) haben uns die Kenntniss davon vermittelt, dass die Labgerinnung kein einheitlicher Vorgang ist, sondern sich aus zwei differenten und experimentell von einander trennbaren Einzelreactionen zusammensetzt, die eigentliche Umwandlung des Caseins in das Paracasein und die Ausfällung des letzteren durch die Calciumsalze der Milch. Letzterer Vorgang verläuft momentan und verleiht dadurch der Milchgerinnung ihren simultanen Charakter. Die Umwandlung des Caseins hingegen erfolgt allmälig und continuirlich, so dass jedem Zeitpunkte innerhalb der ganzen Gerinnungsdauer ein bestimmtes Verhältniss von bereits umgewandelten zu noch unverändertem Casein entspricht.

Wenn wir nun auch ein exactes, auf jeden Zeitmoment anwendbares Maass für die jeweilige Grösse dieser Umwandlung derzeit nicht besitzen, so giebt es doch zwei Reactionen, welche uns davon überzeugen, dass es einen allmäligen Uebergang von der unveränderten zur gerinnenden Milch giebt, dass sich also das scheinbar momentan sich abspielende Gerinnungsphänomen langsam vorbereitet. Während frische unveränderte Milch weder durch Erhitzen noch durch Zusatz von Chlorcalcium allein zur Gerinnung gebracht werden kann, tritt im Laufe der Labwirkung ein Moment auf, von dem an Erhitzen die Milch zum Gerinnen bringt (Metacaseinreaction von Roberts) und bald darauf gerinnt die Milch auch auf Zusatz von Chlorcalcium. Beide Reactionen, welche bei Chymosinwirkung mittlerer Concentration jenseits der Hälfte der Gerinnungszeit auftreten, charakterisiren gewiss Stufen der Umwandlung von Casein zu Käse, und können daher, trotzdem wir über ihre eigentliche Ursache keine gesicherte Vorstellung besitzen, gewiss gut als Merksteine für den Fortgang des Gerinnungsphänomens angesehen werden.

Von einer systematischen Prüfung des Auftretens dieser Reactionen versprach ich mir daher auch für die Auffassung der beim menschlichen Labferment beobachteten Gerinnungsdifferenzen Aufklärung: insbesondere musste sich entscheiden lassen, an welcher der beiden Phasen des Gerinnungsvorgangs die Ursache für dessen ungleichmässigen Verlauf gelegen war. Verlief bereits die Paracaseinbildung bei den Controlproben ungleichmässig, so mussten bei denselben bereits im zeitlichen Auftreten

der Metacaseinreaction und der Fällbarkeit mit Chlorcalcium Unterschiede obwalten.

Fand jedoch die Paracaseinbildung gleichmässig statt, und lag die Ursache für die Gerinnungsdifferenzen nur an einer Verzögerung der Ausfällung dieses rechtzeitig gebildeten Paracaseins — wie dies z. B. bei der Chymosinwirkung in der Kälte der Fall ist — so musste die Chlorcalcium- und Metacaseinreaction bei allen Controlproben zu derselben Zeit auftreten — ganz unabhängig von den Verschiedenheiten in der Zeitdauer bis zur nachträglichen spontanen Coagulation dieser Proben.

Ich untersuchte daher zunächst das Verhalten jener Gerinnungsproben, bei denen die Verdünnung ausgereicht hatte, das Eintreten einer Gerinnung zu verhindern (s. Tab. VI) gegen Chlorcalcium[1]. Dabei konnte ich (Fall 16, 22, 19) mehrfach beobachten, dass die spontan nicht mehr gerinnende Probe auf Zusatz von Chlorcalcium zur Coagulation gebracht werden konnte. Es lag somit nahe, an einen der Labwirkung in der Kälte ähnlichen Vorgang zu denken, da die Labwirkung bei diesen Fällen bis zur Paracaseinbildung geführt hatte, jedoch nicht über die Stufe der Fällbarkeit durch Chlorcalcium hinausging, und eine spontane Gerinnung daher ausblieb.

Gut vereinbar mit dieser Thatsache erschien mir der Befund, dass die Chlorcalciumreaction bei der Wirkung verdünnter Parachymosinlösungen bedeutend früher auftrat als bei Lablösungen von gleicher Gerinnungsdauer wie nachfolgende Tabelle zeigt:

Tabelle IX.

	Auftreten der Chlorcalciumreact.	Spontane Gerinnung
Molke von Fall 20 1 : 10	4 Min. 30 Sec.	10 Min. 50 Sec.
Entsprechend verdünnte Lablösung von Merck	9 „ — „	10 „ 30 „

Man konnte sich auch hier die Parachymosingerinnung im Stadium nach Eintritt der Fällbarkeit durch Chlorcalcium verzögert denken.

Genauere Untersuchungen über das zeitliche Auftreten der Chlorcalciumprobe bei anderen Fällen zeigten jedoch, dass auch dieses Verhalten kein durchgreifendes ist und dass man durchaus nicht die Verzögerung beim Parachymosin schlechtweg als eine Behinderung der spontanen Abscheidung des bereits mit Chlorcalcium fällbar gewordenen Caseins auffassen kann.

Ich suchte bei den in den nachstehenden Tabellen X und XI wiedergegebenen Fällen durch fortwährendes Entnehmen kleiner Proben das erste Auftreten der Chlorcalciumreaction zu ermitteln und ein Blick auf die beiden Tabellen zeigt, dass das zeitliche Auftreten dieser Reaction

1) Gleichfalls durchgeführte Bestimmungen des Eintritts der Hitzegerinnbarkeit theile ich nicht mit, da der Eintritt dieser Reaction technisch nicht so scharf bestimmbar war, wie bei der Chlorcaliumfüllung und da dabei ähnliche Resulte erhalten wurden wie bei letzterer.

bei den verschiedenen Controllproben kein gleichmässiges, sondern ein ausserordentlich verschiedenes war.

Tabelle X.

Fall 9 (1:320 Controllproben).

	$CaCl_2$-Reaction	Spontane Gerinnung
a	—	2 Min. 30 Sec.
b	—	2 „ 55 „
c	—	3 „ 55 „
d	3 Min. — Sec.	8 „ 30 „
e	2 „ 15 „	2 „ 45 „

Tabelle XI.

Fall 9 1:20 Controllproben).

	Chlorcalciumreact.	Spontane Gerinnung
a	—	2 Min. 55 Sec.
b	—	3 „ 30 „
c	—	5 „ 30 „
d	3 Min. — Sec.	3 „ 30 „
e	1 „ 30 „	5 „ 30 „
f	3 „ 45 „	> 15 „ — „
g	> 17 „ — „	> 17 „ — „

Dass hier thatsächlich bereits in der Erreichung der Chlorcalciumfällbarkeit bei einzelnen Proben wesentliche Differenzen bestehen, erhellt am deutlichsten aus dem Umstande, dass z. B. in Tabelle XI bei Probe d und f die Chlorcalciumfallbarkeit erst zu einer Zeit erreicht erscheint, wo in Probe a die spontane Gerinnung bereits abgeschlossen war.

Dass thatsächlich eine vollständige Hemmung des Gerinnungsvorganges auch einsetzen kann, bereits ehe es zur Fällbarkeit durch Chlorcalcium gekommen ist, zeigt Probe g auf Tab. XI, wo die „unwirksame“ Lab-Milchmischung im Gegensatze zu den früher erwähnten Fällen nach 17 Minuten auch durch Chlorcalcium nicht gefällt werden konnte; es wurde hier also auch bereits die Umwandlung des Caseins in den durch Chlorcalcium fällbaren Zustand gehemmt.

Es besteht somit für das Zustandekommen dieser Gerinnungsdifferenzen kein einheitlicher Mechanismus.

Die den Ablauf des Gerinnungsvorgangs störenden Momente setzen vielmehr nicht in einheitlicher Weise an derselben Phase desselben ein (wie etwa bei der Labwirkung in der Kälte), sondern einmal bereits zu Beginn der Fermentwirkung, ein anderes Mal aber erst nach Erreichung der Fällbarkeit durch Chlorcalcium.

IV.

Die bei den eben mitgetheilten Versuchen zu Tage getretene Inconstanz der Gerinnungszeiten beim menschlichen Labfermente setzt letzteres zum Rinderlab in einen Gegensatz, der für die analytische Ermittlung der Werthigkeit einer Lösung von einschneidender Bedeutung ist; es büsst dadurch die Gerinnungszeit beim menschlichen Labferment an ihrer Bedeutung für die Charakterisirung der Concentration ein und damit verlieren wir für das Parachymosin den Maassstab der Werthigkeit, der sich beim Rinderlab so gut bewährt hat.

Dadurch wird aber ein wesentlicher Theil der von mir beabsichtigten Untersuchungen in Frage gestellt. Denn es ergiebt sich für die vorhin (S. 584) geforderte weitere Untersuchung der ausgeheberten Molken auf Lab- und Pepsingehalt ein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Fermenten: während es die vorzügliche Methode von Mette möglich macht, durch Untersuchung der Molken einen exacten Aufschluss über die vorräthige Pepsinmenge zu gewinnen, steht uns zur Bestimmung der Concentration an Labferment keine zuverlässige Methode zur Verfügung. Ich musste daher auf eine Bestimmung der Grösse des Labvorraths bei den einzelnen Krankheiten im ursprünglich beabsichtigten Sinne verzichten.

Wenn ich trotzdem die Gerinnungszeit meiner Molken (für die zehnfache Milchmenge) ermittelte, so geschah dies in einem anderen Zusammenhange: Bereits die einfache Beobachtung des Verhaltens der in den Magen eingeführten Milch hatte eine tiefgehende Verschiedenheit zwischen den einzelnen zur Untersuchung verwendeten Fällen aufgedeckt, in dem einzelne derselben die Fähigkeit, Milch in 5 Minuten zur Gerinnung zu bringen, verloren hatten. Zur näheren Charakterisirung dieses Umstandes schien es geboten, das Verhalten der Molken gegen zugesetzte Milch zu prüfen, um so (unter Ausschluss der bei der Gerinnung im Magen mitspielenden Säuerung) festzustellen, ob sich überhaupt zwischen diesen beiden Beobachtungsreihen ein Unterschied in den Gerinnungszeiten für zugesetzte Milch auffinden lässt.

In diesem Sinne lasse ich nunmehr auf (Tab. XII und XIII) die bei meinen Molken erhaltenen Gerinnungszeiten[1]) folgen.

Betrachten wir zunächst in Tab. XII die Zusammenstellung jener Fälle, die sich bezüglich ihres Verhaltens gegen eingeführte Milch als normal erwiesen haben, so bemerken wir, dass die „Gerinnungszeiten“ zwischen 5 Secunden und 4 Min. 25 Sec. schwankten, eine Schwankung die ja gewiss an sich nicht unbedeutend ist. Dabei fällt die Mehrzahl der Gerinnungszeiten unter 1 Minute. Jedenfalls können wir aber sagen, dass von den Fällen, bei denen innerhalb 5 Minuten im Magen Gerinnung beobachtet wurde, die Molken durchgehends die Fähigkeit besassen, die zehnfache Menge Milch in weniger als 5 Minuten zur Gerinnung zu bringen.

1) Bei Inconstanz der Controlanalysen nahm ich in diese Tabellen stets die niedrigsten Werthe auf.

Tabelle XII.

Erste Beobachtungsreihe (Fall 1—24).

Fall No.	Labgehalt der Molke (Gerinnungszeit 1 : 10)	Pepsingehalt der Molke (Mette)	
		Verd. 1 : 2	Verd. 1 : 20
1	— Min. 30 Secunden	12 mm	— mm
2	— „ 31 „	12 „	— „
3	1 „ 25 „	16 „	— „
4	4 „ 25 „	8 „	— „
5	2 „ — „	7 „	— „
6	3 „ — „	— „	12 „
7	— „ 35 „	8 „	— „
8	— „ 10 „	7 „	— „
9	— „ 5 „	— „	— „
10	1 „ 16 „	9 „	— „
11	1 „ 10 „	20 „	— „
12	— „ 23 „	2 „	— „
13	— „ 9 „	14 „	— „
14	— „ 23 „	9 „	— „
15	1 „ 35 „	5 „	— „
16	— „ 35 „	11 „	— „
17	1 „ — „	16 „	— „
18	— „ 7 „	10 „	— „
19	1 „ 32 „	10 „	— „
20	1 „ 28 „	— „	6 „
21	— „ 16 „	9 „	5,5 „
22	1 „ 30 „	— „	4 „
24	— „ 9 „	— „	— „

Tabelle XIII.

Zweite Beobachtungsreihe (Fall 25—32).

Fall No.	Gerinnung der in den Magen eingeführten Milch	Untersuchung der Molke		
		Labferment (Gerinnungszeit 1 : 10)	Pepsin (24 Std.)	
			Verd. 1 : 2	Verd. 1 : 20
25	Gerinnt 1 Std. 13 Min. nach Einnahme	7 Std. 15 Min.	nichts verdaut	—
26	„ 17 Min. nach Einnahme	1 „ 30 „	nichts verdaut	—
27	„ 6 „ „ „	>5 „ — „	12 mm	6 mm
28	„ 6 „ 30 Sec. nach Einnahme	>4 „ — „	4 „	1 „
29	„ 12 „ nach Einnahme	8 „ 30 „	4 „	1 „
30	„ 9 „ „ „	1 „ 50 „	nicht verdaut	—
31	„ 20 „ „ „	>3 „ — „	„ „	—
32	„ 13 „ „ „	2 „ 45 „	„ „	—

Betrachten wir andererseits die Werthe bei Tab. XIII, so finden wir bei diesen Fällen, bei denen bereits die Gerinnung der in den Magen eingebrachten Milch verzögert erfolgte, bereits den niedrigsten Werth weit über diesem Maass, nämlich mit $1^1/_2$ Stunden angegeben. Im Ganzen schwanken die Werthe dieser Reihe zwischen $1^1/_2$ und $8^1/_2$ Stunden.

Bei Betrachtung des Unterschieds zwischen beiden Reihen muss zunächst auffallen, dass sie durch einen ziemlich breiten Zwischenraum vollkommen getrennt erscheinen: die längste Gerinnungsdauer bei der ersten Reihe beträgt 4 Min. 25 Sec.; die kürzeste der zweiten Reihe

jedoch $1\frac{1}{2}$ Stunden! Während die verschiedenen Werthe in der ersten Reihe unter sich um das Fünfzigfache des niedersten Werthes (5 Sec.) schwanken (5 Sec. bis 4 Min. 25 Sec.), beträgt bereits die kürzeste Gerinnungszeit bei der zweiten Reihe mehr als das Tausendfache dieses niedersten beobachteten Werths. Wie sehr uns auch durch die Inconstanz der Gerinnungszeiten Vorsicht in der Beurtheilung derartiger Resultate auferlegt wird, diesen grossen Differenzen gegenüber fallen die bei den einzelnen Controlproben erhaltenen Unterschiede nicht soweit in die Wagschale, dass sie uns die Berechtigung nehmen würden, den Molken der zweiten Reihe eine wesentlich verminderte Gerinnungsfähigkeit für zugesetzte Milch zuzuerkennen und in den beiden Beobachtungsreihen zwei scharf und vollständig gesonderte Gruppen erkennen zu lassen.

Dadurch erscheint für diejenigen Fälle, bei denen die eingeführte Milch erst verspätet zur Gerinnung gelangt, auch durch eine zweite, von der Säuerung unabhängige Art der Prüfung eine Verringerung der Labmenge zum mindesten höchstwahrscheinlich gemacht, und es besteht demnach, so weit die bisherigen Beobachtungen reichen, Uebereinstimmung zwischen dem Verhalten der in den Magen eingebrachten Milch und dem Labreichthum der bezüglichen Molken; es liegt also vorläufig kein Grund dagegen vor, verspätete Gerinnung der in den Magen eingebrachten Milch als pathognomonischen Ausdruck einer Verminderung des Labvorraths aufzufassen.

Irgend welche über diese Thatsachen hinausgehenden Schlüsse aus der mitgetheilten Tabelle zu entnehmen, halte ich angesichts der Unverlässlichkeit der Gerinnungszeit nicht für gerathen und es wird uns insbesondere ein genauer Einblick in die quantitativen Abstufungen der Labmenge bei den einzelnen Krankheiten erst dann möglich werden, wenn wir für die weitere Untersuchung der nach der von Arthus und mir angewendeten Methode erhaltenen Molken über eine zuverlässige Bestimmungsart für das Labferment verfügen werden.

Weit günstiger liegen die Verhältnisse für die Beurtheilung der Pepsinbestimmungen. Dieselben stützen sich ja auf eine Methode, welche durch die Untersuchungen der Pawlow'schen Schule und Julius Schütz, sowie durch zahlreiche klinische Nachprüfungen als zuverlässig erkannt wurde und welche gemäss den Ergebnissen der im zweiten Abschnitte mitgetheilten Versuche auch einen zutreffenden Maassstab für die Grösse der im nüchternen Magen vorräthigen Pepsinmenge ausdrückt.

Die Zuverlässigkeit der Methode gestattet uns in diesem Falle, subtilere Differenzen zu berücksichtigen und weitergehende Schlussfolgerungen abzuleiten, als dies beim Labferment möglich war; man könnte also die gewonnenen Resultate auch für die Frage nach den quantitativen Verhältnissen der Pepsinabscheidung verwerthen. Die vorliegende Untersuchungsreihe ist jedoch zu gering, als dass wir sie den bereits vorliegenden umfangreichen Tabellen Oppler's, Rzentkowski's, Schiff's, Nierenstein's etc. zur Seite stellen könnten.

Wir wollen deshalb ihre Ergebnisse auch nur so weit verwerthen, als zur Charakterisirung der im ersten Abschnitte geschilderten Verspätung der Gerinnung genossener Milch dient.

Für die Frage nach der absoluten Grösse der Pepsinabscheidung lässt sich nämlich nur ein kleiner Theil der Versuche verwerthen, da ich ich leider erst später zur Erkenntniss der pepsinhemmenden Fähigkeit der Milch kam und daher die zahlreicheren, früher angestellten Versuche diesem Umstand nicht Rechnung tragen. Diese mit nur halbverdünntem Magensaft angestellten Versuche belehren also nur über die Grösse der Differenz der gesammten Pepsinmenge, vermindert um die hemmende Fähigkeit der Milch; sie zeigen also nicht die absolute vorräthige Menge, sondern die bei Milchgenuss wirksame actuelle Pepsinmenge an.

Bei Betrachtung der Tabellen XII und XIII fällt sofort auf, dass auch bezüglich des Pepsins wesentliche Unterschiede zwischen beiden Beobachtungsreihen bestehen.

Bei der ersten Reihe zeigt sich kein einziger Fall, bei dem die actuelle Pepsinmenge so gering gewesen wäre, dass innerhalb 24 Stunden von den Mette'schen Röhrchen nichts verdaut worden wäre. Die Grösse der bei diesen Fällen in 24 Stunden aufgelösten Eiweisssäule schwankte zwischen 5 und 20 mm.

Bei der anderen Reihe hingegen kam es bei gleicher Versuchsanordnung unter 8 Fällen 5mal zur Beobachtung, dass die Molke in 24 Stunden überhaupt kein Eiweiss zu verdauen vermochte, zweimal wurden nur je 4 mm verdaut, ein einziger Fall zeigte jedoch eine kräftige Eiweissverdauung (12 mm).

Da sich diese Zahlen gemäss der angewandten Methodik nur auf die actuelle Pepsinwirkung beziehen, so dürfen wir bei den Fällen, wo keine Verdauung beobachtet wurde, zwar nicht von einem vollständigen Fehlen des Pepsins sprechen, denn es kann eine kleine, durch die hemmende Kraft der Milch an ihrer Wirksamkeit verhinderte Pepsinmenge vorgelegen haben, doch zeigt sich ganz unverkennbar eine hervorragende Herabsetzung der durchschnittlichen verdauenden Kraft bei jenen Fällen, die Milch in 5 Minuten nicht zu coaguliren vermochten. Dadurch erscheint abermals eine bereits durch häufige Befunde zu einer feststehenden Thatsache gewordene Erfahrung durch unsere Methode bestätigt; denn einen gewissen Parallelismus zwischen dem Fehlen des Lab- und des Pepsinferments konnten alle Autoren nachweisen. Für den nächsten Zweck der vorliegenden Untersuchung interessirt dabei am meisten, ob dieser Parallelismus so regelmässig ist, dass man aus dem Ausbleiben der Gerinnung Vermuthungen über den Pepsinvorrath hegen dürfte.

Dass dies durchaus nicht zutrifft, zeigt sehr deutlich Fall 27, ein vorgeschrittenes Carcinom. Diese Beobachtung fällt ganz aus der Reihe der übrigen: trotz Verlangsamung der Milchgerinnung (die allerdings in vivo nicht hochgradig ist) besteht hier eine ganz kräftige Pepsinverdauung.

Auch diese Thatsache reiht sich vollkommen bereits bekannten an. Sämmtliche Autoren geben an, dass der Parallelismus beider Fermente kein in allen Fällen zutreffender, absoluter ist. Es kann dies durchaus nicht befremden, wenn man das von Glässner studirte verschiedene chemische Verhalten der beiden Profermente, sowie deren verschiedene topographische Localisation (Glässner) in der Magenschleimhaut in Er-

wägung zieht. Man verlangt dann eher für den Umstand, dass eine Divergenz im Verhalten beider Fermente so selten ist, eine Erklärung; als solche kann wohl gelten, dass die zu Fermentmangel führenden Processe (Achylie, die Carcinome begleitenden Katarrhe) meist diffuse sind.

Glässner (23) giebt auf Grund seiner Untersuchungen der Erwartung Ausdruck, dass bei Pylorustumoren nur ein einseitiges Fehlen des Pepsins statthabe, während bei Fundustumoren Lab und Pepsin gleich stark fehle. Unsere Beobachtungsreihe liefert für diese Auffassung keine Bestätigung.

Wie man sieht, hat sich bei den im Vorstehenden mitgetheilten Untersuchungen bezüglich des Vorkommens der Fermente bei den verschiedenen Krankheiten keine einzige Thatsache ergeben, die nicht schon bereits mit anderen Methoden gefunden wurde. Und dennoch verleiht die geänderte Versuchsanordnung diesen Befunden eine andere Bedeutung, als die einer einfachen Bestätigung. Die früheren Angaben über das Labferment beziehen sich auf Untersuchungen, die an Probemahlzeiten ausgeführt sind. Nun ist es durch Boas erwiesen, dass bei diesen das Auftreten wirksamen Labferments (auch zeitlich) vom Vorhandensein freier Säure abhängig ist. Es war daher bei dem häufigen Zusammentreffen von Anacidität und Labmangel keineswegs entschieden, ob das Fehlen des Labferments im Magensafte einem thatsächlichen Mangel der Anbildung oder nur einer in Folge Salzsäuremangels ausbleibenden Activirung abgeschiedenen Proferments (dessen Abscheidung gerade in solchen Fällen Boas ausser Zweifel stellen konnte) seinen Ursprung verdankte. Die meiner Methodik zu Grunde liegende Secretion fertigen Labferments nach Milcheinfuhr besteht hingegen, wie Arthus nachwies, zeitlich (und wohl auch causal) unabhängig von der Säuerung des Magensafts, sie ist eine bei neutraler Reaction des Inhalts ablaufende Function der Magenschleimhaut. Ihr Ausbleiben kann daher nicht als directe Folge mangelnder Acidität des Mageninhalts aufgefasst werden, sondern beweist eine thatsächliche Verminderung des Labvorraths bei den genannten Krankheiten.

Im Vordergrunde des Interesses muss natürlich die Frage stehen in wie weit eine auf diese Art nachweisbare Verminderung der Labmenge für gewisse Krankheiten charakteristisch ist, d. h. in wie weit sie diagnostische Verwerthung finden kann. Darüber können natürlich die 32 Fälle meiner Tabelle kein abschliessendes Urtheil gestatten. Es bedarf dazu vielmehr weiterer Untersuchungen an grösseren Beobachtungsreihen.

Da in unserer Statistik sämmtliche Carcinome unter die Fälle mit verspäteter Gerinnung fallen und den weitaus grössten Antheil dieser Gruppe bilden, so wird besonders dieser Punkt ins Auge zu fassen sein, wobei auch das bei meinen Versuchen ganz unberücksichtigt gebliebene zeitliche Auftreten dieses Symptoms im Verlaufe der Erkrankung studirt werden muss.

Durch derartige Untersuchungen muss erwiesen werden, in wie weit das Symptom der verspäteten Gerinnung eingebrachter Milch für Carcinom charakteristisch ist, — eine Entscheidung, die um so nothwendiger ist, als wir in diesem Symptom ein Merkmal für den Fermentvorrath

des Magens besitzen, dem an Einfachheit und Leichtigkeit der Durchführung — auch unter den bescheidensten Verhältnissen — wenige Untersuchungsmethoden der Magenfunctionen gleichkommen.

Zum Schlusse sei mir gestattet, Herrn Professor Lorenz für die Anregung dieser Arbeit und die Erlaubniss ihrer Durchführung meinen ergebenen Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Hammarsten, Autoreferate. Malys Jahrb. 1872, 1874, 1877.
2. Johnson, Studien über das Vorkommen des Labferments im Magen des Menschen unter pathologischen Verhältnissen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 14. S. 240.
3. Boas, Untersuchungen über das Labferment und Labzymogen im gesunden und kranken Magen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 14. S. 249.
4. Klemperer, Die diagnostische Verwerthbarkeit des Labferments. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 14. S. 280.
5. Johanessen, Studien über die Fermente des Magens. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 17. S. 204.
6. Oppler, Zur Kenntniss vom Verhalten des Pepsins bei Erkrankungen des Magens. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 2. S. 40. und C. f. inn. Med. Bd. 17. S. 5.
7. Votruba u. Mixa, Ueber den Mageninhalt bei verschiedenen Erkrankungen. Sbornik Klinieki. VI. p. 236.
8. Rzentkowski, Archiv f. Verdauungskrankh. Bd. 9. S. 354.
9. Schiff, Archiv f. Vordauungskrankh. Bd. 6.
10. Gley, Action anticoag. d. l. peptone. C. R. soc. Biol. Vol. XLVIII. S. 591, 626.
11. Locke, Remarks on the influence of pepton on clotting of milk. Journ. of exp. medic. II. p. 493.
12. Nierenstein u. Schiff, Ueber die Pepsinbestimmung nach Mette. Arch. f. Verdauungskrankh. VIII. S. 559.
13. Dauwe, Ueber die Absorption der Fermente durch Colloide. Hofmeister's Beiträge. VI. S. 426.
14. Arthus, Ueber die Lab erzeugende Thätigkeit der Milch. Compt. rend. de la Soc. Biol. LV. p. 795.
15. Riegel, Zeitschr. f. Krankenpflege. III.
16. Sommer, Beiträge zur Kenntniss des Labferments und seiner Wirkungen. Arch. f. Hygiene. Bd. 31. S. 319.
17. Schnürer, Zur Kenntniss der Milchgerinnung im menschlichen Magen. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 50. S. 389.
18. Fuld, Die Wirkung des Labs auf die Milch. Hofmeister's Beiträge. Bd. 2. S. 4.
19. Bang, Ueber Parachymosin. Pflüger's Archiv. Bd. 79.
20. E. Schütz, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. IX. S. 577.
21. J. Schütz, Zur Kenntniss der quantitativen Pepsinwirkung. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 30. S. 1.
22. Arthus u. Pages, Sur le labferment. Arch. de phys. XXII. p. 540.
23. Glässner, Zur topischen Diagnostik der Magengeschwülste. Berl. klin. Wochenschr. 1902. S. 29.
24. Reichel u. Spiro, Hofmeister's Beiträge. VI. S. 68.

XL.

Aus der II. med. Klinik zu Berlin.

Beiträge zur Kenntniss der Beziehungen von Leber und Milz zur Hämolyse.

Von

Dr. J. Meinertz.

Das Schicksal der im Organismus zu Grunde gehenden rothen Blutkörperchen bildet den Gegenstand einer grossen Reihe von Untersuchungen, die je nach der Art der Fragestellung von den verschiedensten Gesichtspunkten aus und mit den verschiedensten Methoden unternommen wurden. Besonders die Beziehungen des Hämoglobins zum Gallenfarbstoff schienen in dieser Richtung einen bedeutungsvollen Hinweis zu liefern, und seit Virchow[1]) im Jahre 1847 auf die Aehnlichkeit oder möglicher Weise Identität des sich in Blutextravasaten bildenden Farbstoffs mit dem Gallenfarbstoff zuerst die allgemeine Aufmerksamkeit lenkte, hat das Problem nicht aufgehört, das Interesse der Forscher zu beschäftigen. In zwei Richtungen bewegten sich vorwiegend die Untersuchungen hierüber. Es galt einmal den Uebergang der beiden Farbstoffe in einander direct zu beobachten, und ferner versuchte man die Wirkung eines vermehrten Kreisens von Hämoglobin im Körper auf das Verhalten der Secretionsthätigkeit der Leber zu ermitteln, sei es, dass man neues Hämoglobin in den Organismus einführte oder häufiger, dass man die rothen Blutkörperchen des Organismus selbst zu vermehrtem Untergange brachte.

Virchow bereits glaubt die Wahrscheinlichkeit einer Umwandlung des Blutfarbstoffes in Gallenfarbstoff bis zu einem möglichst hohen Grade gebracht zu haben, und die späteren Untersucher haben diese Wahrscheinlichkeit der Gewissheit noch näher gebracht. Jaffe[2]) fand, dass sich das aus einer alten Narbe des Gehirns durch Chloroformextraction erhaltene Hämatoidin alsbald grün färbte und alle Farbenreactionen des Gallenfarbstoffs gab. Langhans[3]) verfolgte an experimentell erzeugten Blutextravasaten die Umwandlung des Blutfarbstoffes.

---

1) Virchow's Archiv. Bd. 1. S. 379.
2) Virchow's Archiv. 23. S. 192 (1862).
3) Virchow's Archiv. 49. S. 66 (1870).

Er sah, dass jeder Theil des Extravasates alle Stadien dieser Umwandlung durchlief: der rothe Farbstoff bildete sich zunächst zu braunem körnigen Pigment um, dann entstanden Hämatoidinkrystalle, und schliesslich trat ein diffuser, grüner Farbstoff auf, der alle Farbenerscheinungen der Gmelin'schen Reaction gab.

Hoppe-Seyler[1]) erhielt einen anderen, dem Bilirubin nahe stehenden Farbstoff, das Urobilin, durch Reduction des Hämatins und hält das Bilirubin für ein Zwischenproduct der Umwandlung des Blutfarbstoffes in den Farbstoff der normalen Fäces und des Urins, während Maly[2]) gezeigt hatte, dass das Urobilin durch Reduction des Bilirubins entstehe. Auch die Beobachtungen von Recklinghausen[3]) gehören hierher, der die Umwandlung des Blutfarbstoffes am Rande der Hundeplacenta und in den Eihäuten des Menschen bemerkte und das Froschblut in feuchter Kammer fäulnissfrei aufbewahrt eine grüne Farbe annehmen sah. Dass die chemische Veränderung des Blutfarbstoffs zu zwei ganz verschiedenen Arten von Pigmenten führt, betont besonders Quincke[4]). Er zeigte, dass sich in Blutextravasaten einmal der das Gewebe diffus durchtränkende Gallenfarbstoff (an den Stellen, wo das Extravasat der Nekrose anheimfällt und das Hämoglobin aus den rothen Blutkörperchen austritt) und dann das gelbbraune körnige, eisenhaltige Pigment bilde (dort, wo die rothen Blutkörperchen von Wander- oder Bindegewebszellen aufgenommen werden). Quincke behandelt auch die Frage nach dem Eisenreste des Pigmentes, die später noch Erörterung finden soll.

Eine Vorstellung über die Art und Weise, wie die Umwandlung der beiden Farbstoffe in einander erfolgt, geben uns Nencki und Sieber[5]) durch Aufstellung der empirischen Formeln

$$\underset{\text{Hämatin}}{C_{32}H_{32}N_4O_4Fe} + 2H_2O - Fe = \underset{\text{Bilirubin}}{C_{32}H_{36}N_4O_6}$$

Auch ein dem Urobilin ganz ähnliches Product, das Hämatoporphyrin, gewannen diese Autoren durch Reduction des Hämatins.

Es sei erwähnt, dass schon längst auch ein anderer Weg der Umwandlung beobachtet worden ist, der Uebergang von Gallenfarbstoff in Hämatoidin, wie ihn Zenker[6]) in erweiterten Gallengängen, in icterischem pleuritischen Exsudat etc. feststellte, Befunde, die Valentiner[7]) bestätigte.

Konnte nach alledem der Uebergang der beiden Farbstoffe in einander nicht mehr zweifelhaft sein, so war die Frage schwieriger zu beantworten, an welcher Stelle und durch welche physiologische Function sich dieser Uebergang vollziehe. Hiermit hängt auf's Engste zusammen

1) Ber. der Berliner chem. Gesellsch. 1874. S. 1065.
2) Ann. der Chemie u. Pharm. 161. S. 368 (1872) und 163. S. 77 (1872).
3) Pathologie des Kreislaufs u. der Ernährung. 1883. S. 436.
4) Virchow's Archiv. 95. S. 125 (1884).
5) Archiv für exper. Pathol. u. Pharmakol. 18. S. 401 (1884) und 24. S. 430 (1888).
6) Virchow's Archiv. 16. S. 562 (1859).
7) Virchow's Archiv. 17. S. 200.

die Frage nach dem sog. hämatogenen und hepatogenen Icterus. Nur das Wichtigste davon sei hier hervorgehoben. Bereits Johannes Müller, Kunde und Moleschott[1]) exstirpirten Fröschen die Leber, um den Ort der Gallenfarbstoffbildung festzustellen; es war nach der Operation niemals im Blute Gallenfarbstoff nachzuweisen. Naunyn[2]) gelang es weder durch Einführung von Blutfarbstoff in's Serum vom Unterhautbindegewebe aus noch durch Injection in die Venen, noch endlich durch massenhafte Auflösung rother Blutkörperchen im circulirenden Blute (Vergiftung mit Arsenwasserstoff), Auftreten von Gallenfarbstoff im Urin zu erzielen. Er glaubte daher nicht, dass sich im Blute Gallenfarbstoff bilde, nahm vielmehr die Leber als Sitz der Gallenfarbstoffbildung an, um so mehr, als es ihm gelang, nach Einbringen von Hämoglobinlösung oder von Aether in den Dünndarm, Bilirubinurie zu erzeugen.

Diese Beobachtungen standen im Widerspruch zu den Ergebnissen anderer Untersucher. Bereits 10 Jahre früher deutete Kühne[3]) das — zuerst von Frerichs und Staedeler festgestellte — Auftreten von Gallenfarbstoff im Harn nach Injection von gallensauren Salzen im Sinne einer Auflösung von rothen Blutkörperchen in der Blutbahn, nahm dabei allerdings noch eine specifische, nicht näher definirbare Wirkung der Gallensäuren an. Dass aber auch andere die Blutkörper schädigende Agentien jene Erscheinung veranlassen, zeigte die Wirkung von Wasserinjectionen in die Blutbahn [Max Hermann[4])], von Phosphorsäure [Leyden und Munk[5])], Aether [Nothnagel[6])], Chloroforminhalation [Bernstein und Leyden[7])], lackfarben gemachtem Blut [Kühne[8])].

Besonders Tarchanoff[9]), dem es im Gegensatz zu Naunyn gelang, durch intravenöse Injection von Hämoglobinlösung beim Hunde Bilirubinurie zu erzeugen, will die Leber als ausschliessliches Organ der Gallenfarbstoffbereitung nicht anerkennen.

Die weiteren Versuche, theils durch Einführung von Hämoglobin in den Organismus, theils durch Zerstörung rother Blutkörperchen Gallenfarbstoffbildung zu erzielen, hatten nicht immer ein eindeutiges Resultat. Vossius[10]) bestritt jeden Einfluss der Hämoglobinzufuhr auf die Gallenfarbstoffbildung, ebenso wie den einer Einfuhr von destillirtem Wasser in die Venen, Afanassiew[11]) dagegen sah nach der Zerstörung rother Blutkörperchen durch Toluylendiamin eine massenhafte Neubildung von

---

1) S. Heidenhain, Hermann's Handbuch der Physiologie. Bd. 5. S. 233.
2) Du Bois u. Reichert's Archiv für Physiologie. 1868. S. 401.
3) Virchow's Archiv. 14. S. 310 (1858).
4) De affectu sanguinis diluti in secretionem urinae. Diss. inaug. Berlin 1859. S. bei Tarchanoff.
5) S. Heidenhain, Hermann's Handb. d. Physiol. Bd. 5. S. 244.
6) Berliner klin. Wochenschr. 1866. S. 31.
7) S. bei Heidenhain.
8) Virchow's Archiv. 14. S. 310 (1858).
9) Pflüger's Archiv. IX. S. 53 (1874).
10) Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm. XI. S. 427 (1879).
11) Zeitschr. f. klin. Med. VI. S. 281 (1883).

Bilirubin. Löwit[1]) suchte es durch mikroskopische Beobachtung der Leber nach Arsenwasserstoff-, Toluylendiamin- oder Pyrogallussäurevergiftung wahrscheinlich zu machen, dass (wenigstens beim Frosch) die Gallenfarbstoffbildung nicht ausschliesslich als Function der Leberzellen anzusehen sei. Minkowski und Naunyn[2]) zeigten durch Arsenwasserstoffvergiftung bei Vögeln mit und ohne Leberexstirpation, dass die Gallenfarbstoffbildung nur in der Leber vor sich gehen könne.

Endgültig entschieden aber wurde die Frage erst durch die ausgedehnten und sorgfältigen Untersuchungen von Stadelmann[3]). Dieser zeigte durch eine grosse Reihe von Einzelversuchen, dass Injection von Hämoglobin unzweifelhaft eine erhebliche Vermehrung des Farbstoffgehalts der Galle hervorruft und dass der Zerstörung rother Blutkörperchen (durch Toluylendiamin) ein bedeutender Einfluss auf die Gallenfarbstoffsecretion zukommt, wobei regelmässig Icterus und Ausscheidung von Gallensäuren im Harn auftritt. Stadelmann betrachtet durch seine Versuche den hämatogenen Icterus principiell als widerlegt[4]), während bis dahin noch die alte Unterscheidung von hämatogenem und hepatogenem Icterus als zweier verschiedener Krankheitsbilder galt, wie sie z. B. Leyden[5]) im Jahre 1866 ausführlich begründet hatte.

Diese Resultate wurden durch die Untersuchungen von Afanassiew[6]), Steiner[7]), Al. Schmidt[8]), Kunkel[9]), Valentini[10]) u. A. in werthvoller Weise ergänzt und bestätigt, sodass sich seit dem Jahre 1888, wo Neumann[11]) noch einmal bedeutungsvolle Einwände gegen diese Auffassung vorbrachte, ein nennenswerther Widerspruch dagegen nicht mehr erhoben hat.

Ist so die Frage der Bildung des Gallenfarbstoffes aus dem Hämoglobin zu einem gewissen Abschluss gelangt, so gilt das nicht von der sich daran anschliessenden Frage, welches Schicksal der andere, eisenhaltige Theil — das Bilirubin ist bekanntlich eisenfrei — des Hämoglobinmoleküls erfährt. Aus den Beobachtungen von Kunkel[12]), Quincke[13]), Minkowski u. Baserin[14]), Minkowski u. Naunyn[15]),

1) Ziegler's Beiträge. IV. S. 225 (1889).
2) Archiv für exper. Path. u. Pharm. 21. S. 1. (1886.)
3) Der Icterus und seine verschiedenen Formen. 1891 und ferner Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 14. S. 231 (1881), 15. S. 343 (1882), 16. S. 118 (1883), 27. S. 93 (1890).
4) Der Icterus etc. S. 231.
5) Beiträge zur Pathologie des Icterus.
6) Pflüger's Archiv. 30. S. 424 (1883) und Zeitschr. f. klin. Med. 6. S. 281 (1883).
7) Archiv für Anat. u. Physiol. 1873. S. 160.
8) Physiolog. Centralbl. 10. S. 604 (1891).
9) Virchow's Archiv. 79. S. 455 (1880).
10) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 24. S. 412 (1888).
11) Virchow's Archiv. 111. S. 25 (1888).
12) Pflügers Archiv. 14. S. 353 (1877).
13) Deutsches Arch. f. klin. Med. 25. S. 580 (1880) u. 27. S. 193 (1880). — Virchow's Archiv. 95. S. 125 (1884).
14) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 23. S. 145 (1887).
15) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 21. S. 1 (1886).

Valentin[1]), Dastre[2]), Schurig[3]) u. A. geht soviel hervor, dass der Weg des abgespaltenen Eisenretses kein einheitlicher ist. Ein Theil bleibt als körniges Pigment in Bindegewebs- und Wanderzellen oder in den Leberzellen liegen, ein anderer Theil gelangt als gelöstes Eisenalbuminat in die Circulation und wird theils in die Leber oder in anderen Organen verwerthet, oder es gelangt zur Ausscheidung durch die Nieren, ein dritter Theil endlich gelangt als Schlacke in die Galle und wird mit dieser ausgeschieden. Die besonderen Beziehungen der Leber zum Eisen sind längst bekannt und durch Bunge[4]); Zaleski[5]), Glaevecke[6]), Gottlieb[7]), Jacobi[8]), Krüger[9]), Vay[10]), Salkowski[11]), Schmiedeberg[12]), Spitzer[13]), Dastre u. Floresco[14]) u. A. wiederholt hervorgehoben worden.

Endlich ist besonders wieder in neuester Zeit darauf hingewiesen worden, dass bei dem Untergange der Erythrocyten und der daraus resultirenden Bildung von Gallenfarbstoff ein gewisser Synergismus der Milz und der Leber obwaltet. Hunter[15]) hatte angenommen, dass die Milz ein Organ der Hämatolyse sei; ihre Zellen bemächtigten sich der Erythrocyten, die ihre Aufgabe erfüllt hätten und entzögen sie dem Kreislaufe. Gabbi[16]) erklärt die Blutkörperchen zerstörende Wirkung gewisser Gifte wie des Toluylendiamins und des Pyrodins durch eine Steigerung der Hämolyse der Milz; exstirpirte er die Milz, so blieb das hämolytische Vermögen dieser Gifte aus. Banti[17]) fand, dass nach Anwendung dieser Gifte bei milzlosen Hunden kein Icterus auftrat und erklärt das in der Weise, dass in Folge Fehlens des Hauptorgans der Hämolyse die Zerstörung der rothen Blutkörperchen erschwert sei. Auch Pugliese und Luzzatti[18]) fanden, dass Pyrodin von splenectomirten Thieren in viel höheren Dosen vertragen wurde als von normalen und dass bei ersteren die Zerstörung der rothen Blutkörperchen, obgleich ihre Resistenz nicht vermehrt war, nie eine gewisse Grenze überschritt, auch nicht zum Auftreten von Gallenfarbstoff im Harn führte;

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 24. S. 412 (1888).
2) Arch. de physiol. 1891. p. 136.
3) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 41. S. 29 (1898).
4) Zeitschr. f. physiol. Chem. 17. S. 78 (1893).
5) Zeitschr. f. physiol. Chem. 10. S. 451 (1886).
6) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 17. S. 466 (1883).
7) Zeitschr. f. physiol. Chem. 15. S. 371 (1891).
8) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 28. S. 256 (1890).
9) Zeitschr. f. Biologie. 27. S. 439 (1891).
10) Zeitschr. f. physiol. Chem. 20. S. 377 (1895).
11) Zeitschr. f. physiol. Chem. 32. S. 245 (1901).
12) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 33. S. 101 (1894).
13) Pflüger's Archiv. 67. S. 615 (1897).
14) Arch. de physiol. Sér. 5. T. 10. p. 176 (1898).
15) The Lancet. 3614—15. Nov. 1892.
16) Ziegler's Beitr. 14. S. 351 (1893).
17) Gazzetta degli Ospedali. 16. p. 489 (1895), siehe Pugliese e Luzzatti.
18) Arch. italiennes de biologie. 33. p. 349 (1900) und ibid. p. 359.

die splenectomirten Thiere zeigten ausserdem eine erhebliche Herabsetzung der Gallenpigmentbildung. Nach diesen Autoren sammelt die Milz die Substanzen in sich an, deren die Leber zur Bildung der Gallenpigmente bedarf und führt sie ihr durch die Pfortader zu. Ganz ähnlich ist die Rolle, die Joannovics[1]) der Milz und ihrem Zusammenwirken mit der Leber zuschreibt. Er zieht aus seinen Versuchen den Schluss, dass das Toluylendiamin die rothen Blutkörperchen nur schädigt, während ihre vollständige Zerstörung der Milz obliegt. Das daraus gebildete Pigment wird durch grosse einkernige Zellen auf dem Wege der Pfortader der Leber zugeführt und hier weiter zu Gallenfarbstoff verarbeitet.

Meine eigenen Untersuchungen beziehen sich auf den Eisengehalt der Leber bei vermehrter Anwesenheit von freiem Hämoglobin in der Blutbahn und unter Berücksichtigung der erwähnten synergistischen Beziehungen zwischen Milz und Leber. Ein Zusammenhang zwischen der Menge des in der Leber gefundenen Eisens und der Hämatolyse ist zwar durch die Untersuchungen von Quincke[2]), Minkowski und Naunyn[3]), Minkowski und Baserin[4]), Valentini[5]), Schurig[6]) wahrscheinlich gemacht, quantitative Untersuchungen hierüber aber texisiren gar nicht. Die Einbeziehung der Milz in diese Fragestellung dürfte dem Gegenstande erhöhtes Interesse verleihen, und nicht zum Wenigsten bestimmend für meinen Untersuchungsplan war die Thatsache, dass wir zur quantitativen Eisenenalyse in Organen erst seit Kurzem eine Methode besitzen, die allen Anforderungen in Bezug auf Schnelligkeit der Ausführung und Genauigkeit (es handelt sich immer nur um Werte von einigen Milligrammen!) entspricht und die bis jetzt erst einmal[7]) zur Bestimmung des Lebereisens (unter einem ganz anderen Gesichtspunkte) angewandt worden ist, nämlich die Methode von A. Neumann[8]). Diese beruht bekanntlich darauf, dass man das betreffende Organ in feuchtem oder in trockenem Zustande mittels eines Gemisches von concentrirter Salpeter- und Schwefelsäure verascht und in der verdünnten Aschenlösung einen Niederschlag von Zinkammoniumphosphat erzeugt, der das Eisenoxyd quantitativ mitfällt. Durch das Eisenoxyd werden nach dem Lösen in Salzsäure aus Jodkalium äquivalente Mengen Jod frei gemacht, die mit Hülfe von Natriumthiosulfat titrimetrisch bestimmt werden können. Diese Methode kann in Bezug auf Raschheit

---

1) Recherches expérimentales sur la pathogénie de l'ictère. Bruxelles. 1903. und Zeitschr. f. Heilkunde. 1904. Heft 1.

2) Deutsches Arch. f. klin. Med. 25. S. 580 (1880), 27. S. 193 (1880), 33. S. 22 (1883) und Virchow's Arch. 95. S. 125 (1884).

3) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 21. S. 1 (1886).

4) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 23. S. 145 (1887).

5) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 24. S. 412 (1888).

6) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 41. S. 29 (1898).

7) Bürker, Pflüger's Archiv. 105. S. 480.

8) Hoppe-Seyler-Thierfelder, Lehrb. d. physiol.-chem. u. pathol.-chem. Analyse. 7. Aufl. S. 393 u. 399. Arch. f. Anatomie u. Physiol. Physiolog. Abthlg. 1900. S. 159 und 1902. S. 362.

und Eleganz der Ausführung sowie auf Zuverlässigkeit ideal genannt werden.

Als Versuchsthiere dienten Kaninchen, alle sehr annähernd von gleichem Gewichte, zwischen 1600 und 1700 g. Als blutkörperzerstörendes Agens wurde das Pyrodin, Acetylphenylhydrazin, angewandt, eine Substanz, die von englischer Seite als Fiebermittel empfohlen, aber wieder verlassen wurde, da man sie bald als starkes Blutgift erkannte[1]).

Experimentell wurde sie in neuerer Zeit von den erwähnten italienischen Forschern angewandt, da sie sich zum Studium der Hämolyse in mancher Beziehung besser eignet als das Toluylendiamin. Die Thiere erhielten bei meinen Versuchen 0,03—0,04 g in wässriger Lösung subcutan mehrere Tage nach einander. Diese Dosis war die Grenze dessen, was genügend lange vertragen wurde. Ging man darüber hinaus, so trat der Tod zu rasch ein, als dass man den Zustand vermehrter Hämolyse für genügend lange bestehend ansehen konnte. Die Einzelheiten darüber geben die mitgetheilten Versuchsprotokolle. Einem Theile der Thiere wurde unter aseptischen Kautelen die Milz exstirpirt und mit den Injectionen erst begonnen, nachdem die Wunde gänzlich vernarbt war und die Thiere ein völlig normales Verhalten zeigten. Der Urin wurde regelmässig auf Gallenfarbstoff, Blut und Eiweiss untersucht, das Blut häufig auf Hämoglobingehalt (Tallquist) und mikroskopisches Aussehen geprüft.

Es sei gleich bemerkt, dass es niemals, auch nicht bei den hochgradigsten Blutzerstörungen gelang, Gallenfarbstoff im Harne nachzuweisen. Dagegen wurde der Harn meist dunkel, farbstoffreich und spärlicher.

Stadelmann[2]) giebt ausdrücklich an, dass es möglich sei, im Kaninchenharn mit Hülfe der Gmelin'schen Reaction (nach Unterbindung des Duct. choledochus) Gallenfarbstoff zu erkennen. Dagegen betont er an anderer Stelle[3]), dass er diese Reaction nach Vergiftung mit Toluylendiamin niemals erhalten habe und zwar wahrscheinlich deswegen nicht, weil der massenhaft sich bildende andere Farbstoff die Reaction verhindere. Das scheint auch bei meinen Versuchen der Fall gewesen zu sein; auch die Reaction mit verdünnter Jodtinktur fiel stets negativ aus.

Dagegen trat in einer Reihe von Fällen Hämoglobinurie auf, wie schon makroskopisch festgestellt und spectroskopisch einwandfrei nachgewiesen werden konnte. Ein geringer oder auch reichlicherer Eiweissgehalt des Urins ohne Hämoglobinurie war ebenfalls in einigen Fällen vorhanden. Bemerkt sei, dass häufig beim Kochen des Urins mit Kalilauge der Phosphatniederschlag braune bis rothe Färbung zeigte, ohne dass eine Spur von Hämoglobin spectroskopisch festzustellen war.

Das Blut zeigte stets eine bedeutende Alteration. Der Hämoglobingehalt nahm meist rapide ab, das Blut wurde sehr blass, sah meist nach einigen Tagen nur noch fleischwasserähnlich aus und gab in manchen Fällen schliesslich nur noch einen leicht gelblichen Fleck auf Filtrirpapier. Erhebliche Poikilocytose war nachzuweisen. Es zeigten sich

---

1) Renvers, Verhdlgn. d. Vereins für innere Med. zu Berlin. IX. S. 104. — Filehne, Virchow's Archiv. 117. S. 415 u. 417. — Ziegler, Arch. f. klin. Med. 45. S. 363.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 16. S. 118.

3) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 14. S. 231.

viele kleine, wie zertrümmerte, aus einzelnen Klumpen zusammengesetzte Erythrocyten. Auffallend war die sehr ausgeprägte Polychromatophilie. Im Uebrigen waren die rothen Blutkörperchen meist schlecht färbbar, daneben fanden sich mehr oder weniger zahlreiche lebhaft gefärbte Schollen, Trümmer in allen Uebergängen zu rothen Blutkörperchen. In einem Falle war eine auffallende Hyperleukocytose zu constatiren.

Es sei hervorgehoben, dass die Veränderungen des Urins wie des Blutes in gleicher Weise bei milzlosen wie bei milzhaltigen Thieren gefunden wurden.

Es fragte sich weiter, bis zu welchem Grade die Vergiftung geführt werden sollte. Da nicht unerhebliche individuelle Verschiedenheiten in der Toleranz gegenüber dem Gifte bestanden, so hatte es offenbar keinen Zweck, zur Erlangung controllirbarer Resultate gleiche Dosen in gleichen Zwischenräumen zu geben und die Tödtung der Thiere nach gleichen Zeiträumen vorzunehmen; denn es kam ja nicht darauf an, den Effect gleicher Giftdosen bei milzhaltigen und milzlosen Thieren zu studiren, sondern vielmehr den Effect gleich hochgradiger Hämatolyse. Hierfür aber einen Maassstab zu finden, ist natürlich sehr schwer. Es blieb also nichts anderes übrig, als die Versuchsthiere bis zur maximalen Entfaltung der Giftwirkung am Leben zu lassen, d. h. so lange zu warten, bis sie moribund waren und man den baldigen Exitus erwarten konnte. Dass es nicht angängig war, zu warten bis der Tod eingetreten war, wird aus dem Folgenden hervorgehen.

Die Thiere wurden, nachdem der richtige Augenblick gekommen war, mit Chloroform betäubt und noch während der Agone eine Canüle in die Pfortader eingebunden und physiologische Kochsalzlösung hindurchgeleitet, bis die Spülflüssigkeit völlig farblos aus der Vena cava ausströmte und die Leber eine gleichmässig helle Farbe angenommen hatte. Die Auswaschung musste natürlich sehr gründlich erfolgen, denn auch eine nicht grosse zurückbleibende Blutmenge musste die Resultate bei dem (im Vergleich zu den überhaupt in Betracht kommenden Werthen) relativ hohen Eisengehalt des Blutes wesentlich stören. Aus diesem Grunde ist auch vielen der älteren und zum Theil auch der neueren Eisenbestimmungen in der Leber, die ohne Entblutung durchgeführt wurden, so z. B. von Schmey[1]), Jacobi[2]), Vay[3]), Woltering[4]), keine grosse Bedeutung beizumessen.

Zu erwägen war auch noch die Wahl der Spülflüssigkeit. Gegen die Kochsalzlösung ist das Bedenken zu erheben, dass die salzhaltige Flüssigkeit, die schliesslich in dem Organ zurückbleibt, die Menge der Trockensubstanz in nicht berechenbarer Weise erhöht und damit auch den Werth der in Prozenten der Trockensubstanz auszudrückenden Eisenmenge. Aus diesem Grunde hat Bunge[5]) überhaupt darauf verzichtet, den procentischen Werth anzugeben und sich mit dem absoluten begnügt. Doch schien mir jener Werth bei den grossen Schwankungen der Trockensubstanzmenge unentbehrlich. Ausserdem kann dieser Fehler, wie eine einfache Rechnung zeigt, unmöglich wesentlich ins Gewicht fallen, jedenfalls nicht so wesentlich, um eine Anwendung von destillirtem Wasser als Spülflüssigkeit zu rechtfertigen. Durch

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 31. S. 215.
2) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 28. S. 256.
3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 20. S. 377.
4) Zeitschr. f. physiol. Chem. 21. S. 186.
5) Zeitschr. f. physiol. Chem. 17. S. 78.

dieses wäre natürlich jener Fehler vermieden worden, es war aber immerhin möglich, dass ein Theil des durch das destillirte Wasser aufgelösten Hämoglobins in das Gewebe der Leber diffundirt wäre und sich der Ausspülung entzogen hätte, wie es auch weiterhin nicht ausgeschlossen war, dass lösliche eisenhaltige Substanzen mit herausgeschwemmt würden, eine Gefahr, die z. B. die Versuche von Zaleski[1]) befürchten lassen.

Nach beendeter Durchspülung wurde die Leber fein zerhackt, der Brei gut durchmischt und in Wägegläschen bei 110° bis zur Gewichtsconstanz getrocknet. Hierauf wurde die Gesammtmenge der Trockensubstanz berechnet und in mehreren Controlbestimmungen die Eisenmenge und (im grössten Theile der Fälle) die Stickstoffmenge sowie das Verhältniss der beiden letzteren bestimmt.

Es hätte keinen grossen Werth, die sämmtlichen Versuchsprotokolle in extenso mitzutheilen. Ich greife nur einige heraus, um ein Bild von dem Gange der Versuche zu geben.

Kaninchen D., milzhaltig (No. 11 der Tabelle).
29. III. 0,035 Pyrodin. Blut: 70pCt. Tallquist.
30. III. do. Urin frei von Gallenfarbstoff, Blut, Eiweiss.
31. III. ebenso.

In den folgenden Tagen wird der Urin dunkler, der Phosphatniederschlag ist bräunlich-roth. Täglich 0,035 g Pyrodin. Der Urin verhält sich täglich in gleicher Weise.

7. IV. Im Urin eine Spur Eiweiss.
8. IV. Blut: 30—40pCt. Tallquist.
11. IV. Urin sehr dunkel. Phosphatniederschlag roth-braun. Kein Blut spektroskopisch nachweisbar. Eiweiss im Urin reichlich; auf Essigsäure-Ferrocyankalium ein rothbräunlicher Niederschlag.
12. IV. Derselbe Befund. Blut: 20—30pCt. Tallquist. Das Thier wird getödtet und entblutet. Die Milz ist sehr stark vergrössert, wiegt 8,5 g.

Kaninchen J_2 milzlos (No. 19 der Tabelle).
26. VII. 0,03 Pyrodin. Blut: 75 pCt. Tallquist. Kein Gallenfarbstoff im Urin.
28. VII. 0,03 Pyrodin.
29. VII. do. 65 pCt. Tallquist.
30. VII. do. 65. pCt. Tallquist.
31. VII. 55 pCt. Tallquist.
1. VIII. 60 pCt.
2. VIII. 0,03 Pyrodin. 60 pCt. Tallquist.
3. VIII. 0,03 Pyrodin. 60 pCt. Tallquist.
4. VIII. 45 pCt. Tallquist.
5. VIII. 45 pCt.
6. VIII. 0,03 Pyrodin. 40 pCt. Tallquist.
7. VIII. 0,045 Pyrodin. 40 pCt. Tallquist.
8. VIII. do. do.
9. VIII. 40 pCt. Tallquist. Im Urin niemals Gallenfarbstoff, Blut, Eiweiss.
10. VIII. 35 pCt. Tallquist. Das Thier wird getödtet und die Leber entblutet.

Kaninchen L., milzhaltig (No. 13 der Tabelle).
21. VII. 0,03 Pyrodin. Blut: 90 pCt. Tallquist.
22. VII. 0,03 Pyrodin.
24. VII. do. Blut: 60 pCt. Tallquist. Urin frei von Blut und Eiweiss.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 10. S. 451.

25. VII. do.
26. VII. do. Blut: 40 pCt. Tallquist.
28. VII. 0,03 Pyrodin. Blut: 50 pCt. Tallquist.
29. VII. do. Blut: 55 pCt. Tallquist.
30. VII. do. Blut: 60 pCt. Tallquist.
31. VII. 50 pCt. Tallquist.
1. VIII. do.
2. VIII. 0,03 Pyrodin. 50 pCt. Tallquist.
3. VIII. do. 65 pCt. Tallquist.
4. VIII. do. 60 pCt. Tallquist.
5. VIII. do. 45 pCt. Tallquist.
6. VIII. do. 40 pCt. Tallquist.
7. VIII. 0,045 Pyrodin. 40 pCt. Tallquist.
8. VIII. 35 pCt. Tallquist.
9. VIII. 30 pCt. Tallquist. Im Blutpräparat (May-Grünwald) ist eine erhebliche Poikilocytose zu bemerken. Die Erythrocyten sind im Allgemeinen schwach gefärbt, daneben aber massenhaft lebhaft gefärbte Schollen, Trümmer in allen Uebergängen zu rothen Blutkörperchen. Auffällige Hyperleukocytose, betrifft die Eosinophilen resp. Pseudo-Eosinophilen.

Das Thier wird getödtet, die Leber entblutet.

Kaninchen L_2 milzlos (No. 21 der Tabelle).

21. VII. 0,03 Pyrodin. Blut: 90 pCt. Tallquist.
22. VII. do.
24. VII. do. Blut: 70 pCt. Tallquist. Urin enthält keinen Gallenfarbstoff, kein Eiweiss.
25. VII. 0,03 Pyrodin. Urin frei von Gallenfarbstoff, Eiweiss.
26. VII. Urin lebhaft blutig gefärbt, zeigt spektroskopisch noch bei starker Verdünnung deutlich die Streifen des Oxyhämoglobins. Blut: 30 pCt. Tallquist. Hochgradige Polychromatophilie. Sehr erhebliche Grössenunterschiede der Erythrocyten. Viele kleine, wie zertrümmerte, aus einzelnen Klumpen zusammengesetzte rothe Blutkörperchen. Im Spectrum des Blutserums (das sich nach Zusatz von Ammoniumoxalat abgesetzt hat) nur die Streifen des Oxyhämoglobins, keine sonstigen Streifen.

Tödtung und Entblutung.

Kaninchen H_2, milzlos (No. 18 der Tabelle).

26. VI. 0,03 Pyrodin.
27. VI. 0,03 Pyrodin. Urin frei von Gallenfarbstoff, Hämoglobin, Eiweiss.
28. VI. do.
29. VI. do.
30. VI. Urin enthält reichlich Eiweiss. Kein Blutfarbstoff. Blut: höchstens 10 pCt. Tallquist (!). Im gefärbten Blutpräparat hochgradige Poikilocytose, die rothen Blutkörperchen sehen wie zerfetzt und zerdrückt aus.

Kaninchen M, milzhaltig (No. 12 der Tabelle).

26. VII. 0,03 Pyrodin. Blut: 90 pCt. Tallquist.
28. VII. do.
29. VII. do. Blut: 60 pCt. Tallquist.
30. VII. do. Blut: 45 pCt. Tallquist.
31. VII. Blut: 35 pCt. Tallquist. Im Urin nie etwas Abnormes. Getödtet und entblutet.

Wie man sieht, war die Zeitdauer bis zum Eintreten des gewünschten Intoxicationsgrades sehr verschieden. Es erwies sich als aussichtslos, durch eine einmalige grössere Dosis die Intoxication zu erzielen. Wurde die angegebene Dosis nur wenig überschritten, so trat der Tod meist

schon innerhalb der nächsten 24 Stunden ein, während die protrahirten kleineren Dosen, wie aus den mitgetheilten Beispielen hervorgeht, eine allmälige Zerstörung der rothen Blutkörperchen herbeiführten, ein Resultat, das in Anbetracht der gestellten Aufgabe nur erwünscht sein konnte.

Nummer	Art der Vorbehandlung Gesammtmenge des eingeführten Pyrodins in g	Dauer der Intoxication (Tage). Durchschnittl. Tagesdosis	Menge der Trockensubstanz	Eisenmenge absolut mg	Eisenmenge pM. der Trockensubstanz	Stickstoff absolut g	Stickstoff pM. der Trockensubstanz	Eisen in pM. des Stickstoffs
1	Normales Kaninchen	—	13,42	2,73	0,204	—	—	—
2	do.	—	16,31	4,15	0,255	1,431	87,4	2,90
3	do.	—	12,17	3,49	0,287	1,074	87,8	3,26
4	do.	—	8,49	2,49	0,294	0,978	116,6	2,55
5	do.	—	9,79	3,00	0,307	—	—	—
6	do.	—	9,17	4,41	0,479	0,958	104,3	4,61
7	do.	—	12,22	6,47	0,528	0,945	76,8	6,86
8	Kaninchen, milzhaltig 0,185 Pyrodin	14 0,013	15,90	6,96	0,436	—	—	—
9	do. 0,330 „	14 0,024	14,70	9,10	0,620	1,135	78,6	7,89
10	do. 0,330 „	21 0,016	7,27	5,05	0,695	0,758	107,7	6,67
11	do. 0,555 „	14 0,039	20,77	21,70	1,029	1,900	91,9	11,42
12	do. 0,120 „	5 0,024	6,99	8,29	1,186	0,694	97,9	11,94
13	do. 0,360 „	19 0,019	9,116	12,40	1,359	0,897	97,0	13,82
14	do. 0,500 „	20 0,025	7,316	13,31	1,819	0,848	114,5	15,70
15	Kaninchen, milzlos 0,240 Pyrodin	10 0,024	12,66	4,62	0,365	1,524	118,8	3,03
16	do. 0,150 „	10 0,015	6,102	3,45	0,566	—	—	—
17	do. 0,120 „	6 0,020	8,89	6,94	0,784	1,098	122,9	6,32
18	do. 0,120 „	4 0,030	6,71	7,53	1,123	0,904	133,9	8,14
19	do. 0,330 „	15 0,022	7,66	8,61	1,124	0,933	117,6	9,22
20	do. 0,150 „	5 0,030	8,11	10,10	1,246	0,961	119,0	10,52
21	do. 0,120 „	5 0,024	7,46	13,86	1,857	0,879	117,2	15,78
22	Kaninchen, milzlos	—	11,450	3,78	0,330	1,156	100,9	3,27
23	do.	—	10,585	4,33	0,409	0,978	91,9	4,43
24	do.	—	6,980	2,97	0,427	—	—	—
25	do.	—	—	3,44	—	—	—	—

Aus den angeführten Zahlenwerthen geht zunächst deutlich hervor, dass der procentische Eisengehalt der Leber bei den mit Pyrodin vergifteten Thieren sehr erheblich gestiegen war, durchschnittlich auf das Dreifache gegenüber der Norm, und zwar sowohl bei normalen als auch bei milzlosen Thieren. Die einzelnen Werthe weichen allerdings von ein-

Durchschnittswerte.

	Menge der Trocken-substanz	Eisen absolut	Eisen in ‰ der Trocken-substanz	N absolut	N in ‰ der Trocken-substanz	Eisen in ‰ des N
Normale Kaninchen	11,65	3,82	0,328	1,08	94,8	4,04
Milzhaltige Kaninchen nach Pyrodinvergiftung	11,72	10,97	1,020	1,04	96,9	11,24
Milzlose Kaninchen nach Pyrodinvergiftung	8,22	7,93	1,009	1,05	121,6	8,83
Milzlose Kaninchen ohne Pyrodinvergiftung	9,638	3,63	0,355	1,07	96,4	3,85

ander beträchtlich ab[1]), immerhin ist bei den milzlosen wie bei den milzhaltigen Pyrodin-Kaninchen mit Ausnahme je eines Falles der niedrigste Werth höher als der höchste bei den normalen Kaninchen, und der höchste Werth der Pyrodinthiere übertrifft den höchsten Werth der normalen Thiere um das 3,6fache[2]).

Ebenso zeigt auch die absolute Eisenmenge eine beträchtliche Vermehrung bei den Pyrodinkaninchen, wenngleich hier der Unterschied wenigstens bei den milzlosen Thieren nicht so auffallend ist in Folge des geringeren Werthes der Trockensubstanz. Da im letzteren Falle der absolute Stickstoffwerth nicht gesunken ist, so muss man die Abnahme an Trockensubstanz auf das Schwinden stickstofffreier Substanz (Fett) beziehen. Betrachtet man demgemäss nur das Verhältniss der Eisenmenge zur Stickstoffmenge, so wäre bei den milzlosen Pyrodinkaninchen der Eisengehalt nicht in dem Maasse gewachsen, wie bei den milzhaltigen. Aber ohne die Grösse der zugeführten Giftdosis direct mit der Höhe des Eisengehalts in Parallele setzen zu wollen — ein Blick auf die Tabelle lehrt, dass das nicht möglich ist —, kann man doch sagen, dass im Allgemeinen die milzlosen Kaninchen die Intoxication schlechter vertrugen als die milzhaltigen, sodass die Gesammtmenge des den ersteren einverleibten Pyrodins geringer und die Intoxicationsdauer kürzer genommen werden musste. Der grösseren Empfindlichkeit der milzlosen Kaninchen mag auch eine rapider verlaufende Abmagerung entsprechen, die in der Verringerung des Trockensubstanzgehaltes der Leber bei gleichbleibendem Stickstoffgehalt einen Ausdruck findet. Es soll auf

1) Aus dem Schwanken der normalen Eisenwerthe innerhalb ziemlich weiter Grenzen ist zu entnehmen, dass es ganz unmöglich ist, aus relativ geringen Aenderungen dieser Werthe irgend welche Schlüsse zu ziehen, wie es z. B. Bürker (l.c.) thut, der an die von ihm constatirten Abweichungen des Eisengehalts der Leber mehrerer im Gebirge untersuchter Kaninchen gegenüber dem eines einzigen in der Ebene untersuchten Thieres weitgehende Schlussfolgerungen knüpft.

2) Dass die Milzexstirpation an sich keinen derartigen Einfluss ausüben kann, zeigen die ebenfalls in der Tabelle angeführten Eisenwerthe der milzlosen Kaninchen ohne Pyrodinvergiftung. Die Milzexstirpation lag bei diesen Thieren 2—3 Wochen vor der Eisenbestimmung.

diese Differenz in der Vermehrung des Eisengehalts bei milzhaltigen und milzlosen Kaninchen um so weniger Werth gelegt werden, als die grössten Werthe in beiden Fällen ziemlich identisch sind.

Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, dass die Vermehrung des Eisens in der Leber in Beziehung steht zu der vermehrten Zerstörung der rothen Blutkörperchen. Man muss also annehmen, dass der eisenhaltige Theil von dem Reste des Hämoglobinmoleküls durch die Thätigkeit der Leber abgespalten und in diesem Organe aufgespeichert wird. Dass hierbei eine vorbereitende Thätigkeit der Milz nicht nothwendig ist, zeigt die Thatsache, dass die milzlosen Thiere in gleicher Weise im Stande waren, jene Eisenanhäufung in der Leber vorzunehmen. Dass diese Fähigkeit sehr beträchtlich ist, geht daraus hervor, dass auch in den Fällen hochgradiger Blutzerstörung eine Hämoglobinurie meistens nicht auftrat. Dort, wo sie sich doch einstellte, kann man annehmen, dass die hämolytische Fähigkeit der Leber (und vielleicht noch anderer Organe) überschritten worden ist[1]).

In welchen Grenzen sich jene Fähigkeit der Leber bewegt, dafür liegen in diesen Untersuchungen zum ersten Male Anhaltspunkte quantitativer Art vor. Doch dürften quantitative Schlüsse auf das hämolytische Vermögen der Leber aus den angegebenen Zahlenwerthen nur mit grosser Vorsicht zu ziehen sein. Es ist bereits vorher darauf hingewiesen worden, dass die Ablagerung in den Parenchym- oder den Bindegewebszellen der Leber nur der eine Weg ist, auf dem der eisenhaltige Rest des Hämoglobins in die Erscheinung tritt; es ist auch oben bereits auf die andern in Frage kommenden Wege hingedeutet worden. Es sei darin erinnert, dass Quincke[2]) nur bei sehr hochgradiger Hämatolyse (die er durch sehr reichliche Bluttransfusion erzielte) Siderosis der Parenchymzellen der Leber fand; im Uebrigen fand er das Eisenpigment hauptsächlich in den weissen Blutkörperchen der Lebercapillaren, theilweise auch in der Adventitia der kleinen Gefässe. Durch die sorgfältige Durchspülung der Leber sind aber natürlich auch die Lebercapillaren rein ausgewaschen worden. Dieser Theil des Ganges der Hämatolyse wird sich quantitativ wohl überhaupt nicht verfolgen lassen.

Andererseits kann der Bruchtheil des Hämoglobineisens, der in der Leber zur Ablagerung kommt, auch nicht vernachlässigt werden. Nehmen wir den höchsten absoluten Eisenwerth unserer Tabelle, fast 22 mg, und ziehen davon den Durchschnittswerth des in normalen Kaninchenlebern gefundenen Eisens, fast 4 mg, ab, so bleiben als Eisen aus zerstörten Blutkörperchen etwa 18 mg. Diese würden etwa 3,6 g Hämoglobin

1) Ich habe auch mehrere Versuche (an milzhaltigen und milzlosen Thieren) mit intravenöser Injection von Hämoglobin gemacht, die nicht in der Tabelle aufgeführt sind. Es konnte in keinem der Versuche ein Einfluss auf den Eisengehalt der Leber festgestellt werden. Entweder war die Menge des eingeführten Hämoglobins zu gering — sie betrug in maximo etwa $^2/_3$ der Gesammthämoglobinmenge des Thieres — oder es besteht ein principieller Unterschied zwischen dem Verhalten fremden eingeführten Hämoglobins und dem durch Zerstörung rother Blutkörperchen im Körper selbst gebildeten.

2) Deutsches Arch. f. klin. Med. 25. S. 580. 27. S. 193 und 33, S. 22.



oder 44 ccm Blut entsprechen. Nehmen wir den Gesammtblutgehalt des Thieres auf etwa 80 ccm an[1]), so muss also, um diese Ablagerung von Eisen herbeizuführen, mehr als die Hälfte der gesammten rothen Blutkörperchen zerstört worden sein.

Immerhin ist in anderen Fällen dieser Bruchtheil viel geringer, und ich möchte, wie gesagt, irgend welche quantitativen Schlüsse über das hämolytische Vermögen der Leber aus diesen Daten nicht ziehen.

Sicher aber ist, dass eine fördernde Einwirkung der Milz auf die Hämolyse in meinen Versuchen nicht zu Tage getreten ist, sondern, wenn überhaupt ein Einfluss, so ein hemmender. Nicht nur wurden die gleichen Eisenwerthe erreicht bei den milzlosen Kaninchen wie bei den milzhaltigen, sondern im Gegensatz zu anderen Untersuchern[2]) muss ich constatiren, dass die milzlosen Thiere die Pyrodinintoxication nicht besser, sondern eher schlechter vertrugen als die milzhaltigen. Das geht schon aus den oben angeführten Werthen hervor: durchschnittlich wurde der moribunde Zustand in kürzerer Zeit und mit geringerer Dosis bei den milzlosen Thieren erreicht als bei den milzhaltigen, — das geht weiter auch aus der folgenden Tabelle hervor, die eine grössere Anzahl durch Pyrodin zum Exitus gebrachter Thiere beider Kategorien umfasst.

Nr.	Milzhaltig			Nr.	Milzlos		
	Gesammte eingeführte Pyrodinmenge	Durchschnittl. tägliche Pyrodinmenge	Tod nach wieviel Tagen		Gesammte eingeführte Pyrodinmenge	Durchschnittl. tägliche Pyrodinmenge	Tod nach wieviel Tagen
1.	0,12	0,020	6	20.	0,09	0,023	4
2.	0,12	0,024	5	21.	0,11	0,018	6
3.	0,12	0,024	5	22.	0,11	0,028	4
4.	0,12	0,030	4	23.	0,12	0,020	6
5.	0,15	0,021	7	24.	0,12	0,024	5
6.	0,15	0,021	7	25.	0,12	0,024	5
7.	0,15	0,030	5	26.	0,12	0,024	5
8.	0,15	0,025	6	27.	0,12	0,024	5
9.	0,17	0.042	4	28.	0,12	0,030	4
10.	0,18	0,023	8	29.	0,12	0,030	4
11.	0,18	0,020	9	30.	0,15	0,021	7
12.	0,18	0,045	4	31.	0,15	0,025	6
13.	0,19	0,027	7	32.	0,15	0,030	5
14.	0,18	0,026	7	33.	0,18	0,026	7
15.	0,21	0,023	9	34.	0,19	0,038	5
16.	0,26	0,052	5	35.	0,20	0,022	9
17.	0,28	0,140	2	36.	0,21	0,042	5
18.	0,30	0,030	10	37.	0,22	0,028	8
19.	0,50	0,024	21	38.	0,33	0,022	15

Hier zeigt sich deutlich, dass die milzlosen Kaninchen die gleiche Dosis Pyrodin mindestens nicht länger ertrugen als die milzhaltigen; eher macht sich ein Einfluss im entgegengesetzten Sinne geltend. Das

1) Siehe Schurig, Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. 41. S. 29.

2) Gabbi, Banti, Pugliese nnd Luzzati, Jovannovics l. c.

stimmt gut überein mit dem aus den Eisenwerthen gezogenen Schlusse, dass der Grad der Hämolyse durch Milzexstirpation nicht beeinflusst wird.

Es mag übrigens auch ein Theil des in der Leber abgespaltenen Eisenrestes bereits wieder zur Bildung neuen Hämoglobins verbraucht worden sein. Die wiederholt beobachteten, während der Intoxications-periode vorkommenden Besserungen des Hämoglobingehaltes zeigen, wie sehr Hämolyse und Regeneration der Erythrocyten Hand in Hand gehen. Wenn die Hämolyse nicht zum Tode führt, sondern einer darauffolgenden Periode der Regeneration Platz macht, so steht hierfür zunächst in dem in der Leber aufgespeicherten Eisen ein schnell bereites Material zur Verfügung.

Die Menge des täglich mit den Secreten ausgeschiedenen Eisens ist normaler Weise sicher gering. Es kommen hier wesentlich wohl nur Harn und Galle in Betracht. Die älteren für den Harn angegebenen Werthe sind bestimmt viel zu hoch. Die Untersuchungen von Neumann und Mayer[1]) zeigen neuerdings, dass der tägliche Werth beim Menschen nicht weit um 1 mg schwankt. Diese Angabe stimmt überein mit den nach älteren Methoden gewonnenen Resultaten Kobert's und seiner Schüler [Damaskin, Busch, Hoffmann[2])]. Höchst wahrscheinlich geben auch die früheren Bestimmungen des Eisens der Galle zu hohe Werthe. Die Angaben über die täglich abgesonderte Gallenmenge sowohl wie über den Procentgehalt an Eisen sind äusserst widersprechend[3]). Man kann aber wohl vermuthen, dass auch durch die Galle täglich keine bedeutende Eisenmenge verloren geht.

Diese geringen Verluste an dem zur Bildung des lebenswichtigen Hämoglobins unbedingt nothwendigen Material ersetzt der Organismus unter normalen Verhältnissen durch das mit der Nahrung eingeführte Eisen. Immerhin ist auch dies gering an Menge und wird wahrscheinlich zum grössten Theile nicht resorbirt. Es würde daher wahrscheinlich diese Menge im Falle gesteigerter Erythrocytenzerstörung zum Wiederaufbau des Hämoglobins nicht ausreichen. Deshalb ist ein Reservoir vorhanden, die Leber (und vielleicht noch andere Organe), das in diesem Falle das schwerersetzbare Mineral dem Körper nicht verloren gehen lässt, sondern in sich aufspeichert und beim Beginn der Regeneration der rothen Blutkörperchen zunächst das zum Aufbau des Hämoglobins nothwendige Material liefert.

Ausser in Hinsicht auf diese Beziehungen zur Blutbildung kommt dem Eisen der Leber wahrscheinlich auch noch in anderer Richtung Be-

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 37. Icb selbst konnte mich durch eigene Analysen von der Richtigkeit dieser Angaben überzeugen. Zaleski (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 23. S. 317) giebt die durchschnittliche tägliche Eisenausscheidung durch den Harn noch auf 9 mg an, also das Neunfache.

2) Arbeiten des Pharmakologischen Instituts zu Dorpat. Bd. 7.

3) S. z.B. Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chemie. S. 258 ff. Es wäre sehr zu wünschen, dass neue Eisenbestimmungen in der Galle nach der Neumann'schen Methode gemacht würden.

deutung zu. Besonders von französischen Autoren[1]) werden ihm wichtige Beziehungen zum Stoffwechsel zugeschrieben; auch Spitzer[2]) nimmt besondere oxydative Fähigkeiten des organisch gebundenen Lebereisens an. Dass solche Beziehungen vorhanden sind, ist höchst wahrscheinlich; doch sind sie noch zu wenig klargelegt, als das man etwas Abschliessendes darüber sagen könnte. Immerhin seien in dieser Hinsicht die bemerkenswerthen Untersuchungen von Dastre und Floresco[3]) erwähnt, die bei niederen Thieren (Cephalopoden, Crustaceen, Mollusken) die Leber reich an Eisen fanden, auch in den Fällen, wo das Blut gar kein Eisen, sondern statt dessen Kupfer enthielt. Hier hatten die physiologischen Bedingungen, unter denen sich die Thiere befanden, grossen Einfluss auf den Eisengehalt der Leber.

Diese zuletzt berührten Verhältnisse liegen noch im Dunkel. Meine Untersuchungen sollten nur einen Beitrag liefern zur Kenntniss der zuerst erwähnten Beziehungen der Leber und der Milz zur Hämolyse.

Analytische Belege für die Eisenbestimmungen.

Die Bestimmungen wurden durchweg nach Trocknen des Leberbreies bis zur Gewichtsconstanz ausgeführt[4]). Nach der Veraschung, zu der durchschnittlich je 25—30 ccm Säuregemisch verbraucht wurden, und nach erfolgter Verdünnung der Aschenlösung wurden stets je 10 ccm der nach Vorschrift hergestellten Eisenchloridlösung (10 ccm = 2 mg Fe) zugesetzt. Jedesmal eine Controlbestimmung. Die Gesammtmenge der Trockensubstanz ist nicht mit angeführt.

	Trockensubstanz.	Titer der Thiosulfatlösung.	gebraucht.	Fe[5])
No. 1.	1) 1,8706 g	9,5	11,3 ccm	2,73 mg = 0,203 pM. d. Tr.
	2) 1,7540 g	9,5	11,2 "	2,73 " = 0,204 " "
No. 2.	1) 2,0208 g	9,6	12,1 "	4,19 " = 0,258 " "
	2) 1,5318 g	9,6	11,45 "	4,12 " = 0,252 " "
No. 3.	1) 1,3642 g	9,7	11,6 "	3,50 " = 0,287 " "
	2) 1,8768 g	9,7	12,2 "	3,47 " = 0,286 " "
No. 4.	1) 1,6870 g	8,5	10,6 "	2,51 " = 0,293 " "
	2) 1,6452 g	8,5	10,55 "	2,47 " = 0,295 " "
No. 5.	1) 1,7820 g	9,1	11,6 "	2,99 " = 0,306 " "
	2) 1,4760 g	9,3	11,5 "	3,02 " = 0,308 " "
No. 6.	1) 1,3154 g	10,8	14,2 "	4,39 " = 0,479 " "
	2) 1,3160 g	10,8	14,2 "	4,43 " = 0,479 " "
No. 7.	1) 0,9348 g	9,3	11,6 "	6,50 " = 0,528 " "
	2) 0,9622 g	9,05	11,3 "	6,43 " = 0,529 " "
No. 8.	1) 1,8220 g	8,8	12,3 "	6,94 " = 0,436 " "
	2) 1,6694 g	8,8	12,0 "	6,98 " = 0,435 " "

1) Gilbert, Carnot, Dastre, Floresco, s. bei Gilbert et Carnot, Les fonctions hépatiques. Paris 1902.

2) Pflüger's Archiv. 67. S. 615. 1897.

3) Arch. de physiol. sér. V. t. X. p. 176.

4) Nur No. 25 ist im feuchten Leberbrei ausgeführt.

5) Fe = Gesammtmenge des Eisens.

	Trocken-substanz.	Titer der Tiosulfatlösung.	gebraucht.	Fe	
No. 9.	1) 1,6572 g	9,1	13,9 ccm	9,20 mg	= 0,623 pM. d. Tr.
	2) 1,8916 g	9,1	14,4 „	9,01 „	= 0,616 „ „
No. 10.	1) 0,8014 g	9,1	11,6 „	5,04 „	= 0,699 „ „
	2) 0,8266 g	9,1	11,7 „	5,05 „	= 0.691 „ „
No. 11.	1) 2,4816 g	9,1	20,7 „	21,44 „	= 1,028 „ „
	2) 1,5716 g	10,5	19,0 „	21,30 „	= 1,030 „ „
No. 12.	1) 1,2588 g	8,8	15,35 „	8,27 „	= 1,183 „ „
	2) 1,0618 g	8,8	14,3 „	8,31 „	= 1,188 „ „
No. 13.	1) 0,9682 g	9,55	15,8 „	12,30 „	= 1,352 „ „
	2) 1,5174 g	9,55	19,45 „	12,49 „	= 1,366 „ „
No. 14.	1) 1,1078 g	9,0	18,0 „	13,23 „	= 1,805 „ „
	2) 1,2848 g	9,0	19,6 „	13,39 „	= 1,833 „ „
No. 15.	1) 1,9088 g	9,0	12,1 „	4,66 „	= 0,0369 „ „
	2) 2,0958 g	9,0	12,4 „	4,58 „	= 0,0361 „ „
No. 16.	1[1]) 1,7454 g	8,5	12,7 „	3,45 „	= 0,566 „ „
No. 17.	1) 0,9630 g	9,3	12,9 „	6,91 „	= 0,782 „ „
	2) 0,8412 g	9,3	12,35 „	6,96 „	= 0,787 „ „
No. 18.	1) 1,0586 g	8,7	13,9 „	7,53 „	= 1,129 „ „
	2) 0,4532 g	8,7	10,9 „	7,53 „	= 1,117 „ „
No. 19.	1) 1,3096 g	11,7	20,35 „	8,55 „	= 1,129 „ „
	2) 1,2888 g	11,7	20,2 „	8,67 „	= 1,119 „ „
No. 20.	1) 1,2458 g	8,7	15,4 „	10,03 „	= 1,236 „ „
	2) 1,4262 g	8,7	16,5 „	10,20 „	= 1,257 „ „
No. 21.	1) 1,0356 g	8,7	17,0 „	13,83 „	= 1,842 „ „
	2) 0,8716 g	8,7	15,8 „	13,89 „	= 1,873 „ „
No. 22.	1) 1,3952 g	8,65	10,65 „	3,80 „	= 0,331 „ „
	2) 1,8630 g	8,65	11,3 „	3,76 „	= 0,329 „ „
No. 23.	1) 1,0166 g	9,1	1,9 „	4,36 „	= 0,411 „ „
	2) 1,8896 g	9,1	3,5 „	4,30 „	= 0,407 „ „
No. 24.	1) 1,4462 g	9,6	12,5 „	2,97 „	= 0,428 „ „
	2) 1,5396 g	9,7	12,9 „	2,97 „	= 0,427 „ „
	Leberbrei	Titer der Tiosulfatlösung.	gebraucht.	Fe	
No. 25.	1) 14,6062 g	8,5	12,1 ccm	3,42 mg	
	2) 13,9036 g	8,5	11,9 „	3,46 „	

1) Die Controlanalyse stimmte gut überein.

XLI.

Aus der Inneren Abtheilung des Altonaer städt. Krankenhauses.

Zur Stoffwechselpathologie der Gicht.

Von

Dr. med. **Theodor Brugsch,**

Secundärarzt der inneren Abtheilung.

(Hierzu Tafel XIX.)

I. Die endogene Purincurve.

Die Quelle der im Harn erscheinenden Purinkörper ist nach den Untersuchungen von Burian u. Schur[1]) und Siven[2]) eine zweifache: einmal entstammen sie dem Organismus, sodann den Nahrungsnucleinen. Die erste Componente heisst der endogene Purinwerth, die zweite der exogene. Die Frage, aus welchen einzelnen Factoren der endogene Werth sich zusammensetzt, harrt noch der endgültigen Lösung; sicher ist nur, dass ein Theil das Oxydationsproduct der im Organismus abgebauten Kernnucleine ist. Nach Wiener's[3]) Versuchen schienen ferner synthetische Processe der Harnsäure im Organismus (über Tartronsäure sowie Dialursäure durch Anlagerung von Harnstoff) eine Rolle zu spielen, eine Ansicht, die Burian[4]) neuerdings zu widerlegen sucht; schliesslich sieht noch Burian[4]) das Hypoxanthin, das im lebenden Muskel reichlich enthalten ist und von ihm continuirlich gebildet wird, als die ausgiebigste Quelle der endogenen Harnsäure an. Auf welche Weise das Hypoxanthin im Muskel entsteht, ist noch dunkel, doch ist es nach Burian sicher, dass hierbei Nucleine resp. Nucleoproteide keine Rolle spielen. Wenn also man sich auch über die einzelnen Componenten des endogenen Werthes noch nicht im Klaren ist, so steht aber doch fest, dass der endogene (Tages-)Werth einen quantitativen Begriff darstellt, der sich nach Burian und Schur[5]) dadurch bestimmen lässt, dass man das In-

1) Pflüger's Archiv. Bd. 80, 87, 94.
2) Skandin. Archiv. 1900. Bd. XI.
3) Verhandl. d. XIX. Congresses f. Innere Medicin 1901. — Hofmeister's Beiträge z. chemisch. Physiol. u. Pathologie. 1902. Bd. II.
4) Medic. Klinik. 1905. No. 26. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 43.
5) l. c.

dividuum auf eine purinfreie, calorisch zureichende Kost einstellt und nun den 24 Stunden-Werth des Purin-N resp. der Harnsäure im Urin bestimmt. Das sind Thatsachen, deren Discussion als erledigt zu betrachten ist. Man kann den Caloriecngehalt der Nahrung schon stark wechseln lassen, ohne dass der endogene Werth sich ändert, trotzdem ist man im Stande, durch erhebliche Unterernährung (Burian und Schur), sowie mitunter durch starke Uebcrernährung [Kaufmann und Mohr[1])] den Werth herabzudrücken. Auch im Hunger wird der endogene Werth kleiner [Brugsch[2])].

Der exogene Purinwerth addirt sich zu dem endogenen Werth hinzu und entsteht, wie gesagt, aus den Purinbasen der Nahrung. Nach Burian und Schur soll das Verhältniss dieses exogenen Werthes zu den verfütterten Nahrungsnucleinen generell ein constantes sein, indessen erscheint diese Annahme schon aus dem Grunde für die in der Nahrung enthaltenen Nucleine schwer zu erweisen, als durch die Untersuchungen von Minkowski[3]), Goto[4]) und His[5]) gezeigt ist, dass die an Nucleinsäure und Thymussäure gebundene Harnsäure der Silberfällung bei der quantitativen Analyse entgeht, wodurch die quantitative Bestimmung der Nahrungsnucleine überhaupt unsicher werden muss. Sodann lehren die Nachprüfungen Kaufmann und Mohr's[6]), dass die Ausnahmen von den von Burian und Schur aufgestellten Regeln doch in der Ueberzahl sind. Wir können also für die Beurtheilung des exogenen Purinstoffwechsels die von Burian und Schur normirten Zahlen (Pflüger's Arch. Bd. 87. S. 323) nur mit einer gewissen Reserve benutzen, indessen ohne dass wir ihnen die Brauchbarkeit von ungefähren Vergleichswerthen absprechen.

Man hat, um die Kenntniss der Pathologie des Gichtstoffwechsels zu fördern, besonders hier den exogenen Purinstoffwechsel zu studiren versucht (Vogt, Reach, Kaufmann und Mohr u. A.). Die Ausbeute ist eine leider nur geringe, die Resultate viel zu wenig eindeutige; und das liegt nicht allein daran, dass die Basis des normalen exogenen Purinstoffwechsels noch nicht breit und tief genug ist, vielmehr glauben wir, dass gerade die für die ganze Gichtpathologie so wichtige Kenntniss des endogenen Purinstoffwechsels bis jetzt so gut wie gar nicht gekannt wird. Wohl haben Kaufmann und Mohr an einer Anzahl von Gichtikern den endogenen Werth bestimmt, den sie sowohl in chronischen Gichtfällen wie bei acuten Attaquen principiell nicht von der Norm abweichend fanden; doch stellen diese Werthe immer nur Tageswerthe resp. Durchschnittswerthe kleinerer Perioden vor. Was aber fehlt, das ist die Kenntniss der endogenen Curve des Gichtikers im Ablauf eines Anfalles. In allen bisherigen, zum Theil recht ausgedehnten Untersuchungen der

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 74.
2) Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie. Bd. I. 1905.
3) Verhandl. d. XVIII. Congresses f. innere Medicin. 1900.
4) Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. XXX. 1900.
5) Therapie der Gegenwart. 1901.
6) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 74.

Harnsäurecurve der Gichtkranken hat man gerade jenes Moment der Nucleinfreiheit der Nahrung unberücksichtigt gelassen. Darum verlieren diese Untersuchungen durchaus nicht ihren Werth: nur lassen sich eben Eigenthümlichkeiten allein dort ablesen, wo die Schwankungen der Harnsäure (endogener und exogener) excessive sind und mit gewissen Phasen des Anfalles wiederkehren; ganz anders mit der reinen endogenen Curve: sie verläuft bei Gesunden annähernd glatt, wir haben nicht mit Schwankungen der Curve zu rechnen, wie sie bei gemischter Nahrung durch die Differenzen der täglich zugeführten Purinmengen bedingt sein können, und deshalb sind auch die Deutungen einer reinen endogenen Curve einwandfreier.

Ich habe mich deshalb im Folgenden auf Veranlassung meines Chefs, Herrn Professor Umber, der Aufgabe unterzogen, die Frage der endogenen Harnsäurecurve bei der Gicht, der Purinstoffwechselerkrankung κατ' ἐξοχήν der Lösung näher zu bringen; wir sind auch bei der Beobachtung unserer 8 Gichtiker insofern vom Glück begünstigt worden, als es uns gelungen ist, 7 unserer Gichtkranken im Ablaufe eines oder mehrerer Anfälle zu beobachten. Auch der Frage des exogenen Stoffwechsels mussten wir näher treten, da sie zur Erklärung gewisser Befunde und Eigenheiten der endogenen Curve geeignet erschien.

Unsere Gichtkranken bekamen eine ihrem Calorieenbedürfniss (30—40 Calorieen pro Kilo Körpergewicht) angepasste Kost (Milch, Eier, Butter, Weissbrod, Gemüse), die sie längere Perioden hindurch beibehielten. Was die Methodik anbelangt, so wurde, soweit es geboten erschien, eine Analyse der Nahrung auf ihren N-Gehalt vorgenommen. N in der Nahrung, im Koth und Urin wurde nach Kjeldahl bestimmt, die Harnsäure nach Ludwig-Salkowski, der Purin-N nach Camerer-Arnstein. Stets wurden Doppelanalysen ausgeführt. Die Tabellen und Curven folgen am Schlusse der Arbeit.

Wie sieht die endogene Harnsäure- und Purincurve im Gichtanfall aus? Zur leichteren Uebersicht haben wir die Harnsäure- resp. Purin-N-Werthe unserer Gichtiker (I—VII) als Curven gezeichnet. Im Ganzen haben wir bei unseren Gichtikern I—V 10mal mehr weniger schwere Anfälle beobachtet. Es ergiebt sich auch aus den Curven auf den ersten Blick, dass jeder Gichtanfall eine vermehrte Harnsäure- resp. Purinausschwemmung zur Folge hat. Die Ausschläge sind fast allenthalben deutliche und zum Theil recht erhebliche, und auch in kleineren Attaquen lässt sich ein Einfluss des Anfalles auf die Ausscheidung der endogenen Purinkörper nachweisen. Die Vermehrung der Purinwerthe im Urin setzt unmittelbar nach dem Anfalle ein, erreicht am I. oder II. Tage, mitunter auch am III. Tage nach dem Beginne des Anfalles seinen Höhepunkt und fällt descrescendo allmälig ab. Mit dem Aufhören aller Erscheinungen Seitens der bei dem Anfalle betheiligten Gelenke pflegt auch die Purinvermehrung im Urin zu sistiren resp. nur um 1—2 Tage länger als die Gelenkaffectionen anzuhalten.

Auch wo sich mehrere Anfälle kurz hintereinander folgen, sind diese Verhältnisse noch deutlich (cfr. Tab. II.).

Es tritt also — wie zu erwarten war — die von Pfeiffer[1]) zuerst beobachtete, in den Curven von Magnus Levy[2]) und am deutlichsten von His[3]) zum Ausdruck gebrachte Harnsäurevermehrung im Anfalle (bei gemischter Ernährung) recht klar und deutlich auch in der endogenen Curve zu Tage.

Wie verhält sich die endogene Curve nach dem Anfalle? Die Erwartung, dass sie nunmehr gleichmässig glatt verläuft, trifft nicht zu (cfr. Fall I, III, IV), denn wir finden stets einige Tage später ein Herabgehen der Purincurve unter den Normalwerth. Besonders deutlich zeigt sich dies graphisch (Curve I, Curve III und Curve IV, in der auch die ersten Tage unmittelbar die Zeit nach einem Anfalle darstellen.)

Was die Purinwerthe in der Zeit vor dem Anfalle betrifft, so hatte His in seinen Fällen bei nicht purinfreier Kost eine Verminderung der Harnsäureausscheidung festgestellt, die dem Anfalle um 1—3 Tage vorausgeht. Auch wir können für die Tage unmittelbar vor dem Anfalle, bei der reinen endogenen Curve in allen Fällen, wo wir diese Zeit zu beobachten Gelegenheit hatten, deutlich die Harnsäuredepression constatiren (Tab. u. Curve II, III, IV, V). Diese Depression erstreckt sich meist über mehrere Tage (1—4 Tage). Der Uebergang von den vorhergehenden Purinwerthen zu diesen niedrigen dem Anfall vorausgehenden Werthen, kann ein mehr allmäliger oder ein jäher sein, je nachdem bereits die Anfälle in kürzerer oder weiterer Entfernung dazwischen stehen.

Im Bilde der endogenen Purincurve eines Anfalles finden wir also drei Stadien: das der Purinkörpervermehrung und die beiden Stadien der Purinkörperverminderung, die wir kurz Depressionstadien nennen wollen.

Das erste Depressionsstadium, das unmittelbar dem Anfalle einige Tage vorangeht, liegt im Niveau tiefer als das zweite, das einzutreten pflegt, wenn die klinischen Zeichen des Gichtanfalles abgeklungen sind (cfr. z. B. Curve IV).

Was bedeuten diese einzelnen Phasen in der endogenen Curve?

Im Einklange mit den klinischen Untersuchungen darf man wohl — ohne den Dingen Zwang anzuthun — das erste Depressionsstadium der Curve als die Zeit ansehen, wo die Harnsäure in den Gelenken etc. abgelagert wird. Das erste Stadium wäre alsdann das Stadium der Harnsäureretention. Das zweite Stadium, das der Harnsäurezunahme — entzündliches Stadium — ist das einer gewissen Resorption der Urate aus den Geweben und der Ausschwemmung; das letzte Stadium — oder II. Depressionsstadium — dürfen wir wohl aus Erwägungen, zu denen uns einige Beobachtungen exogener Purinwerthe führen, wiederum als ein Retentionsstadium auffassen.

---

1) D. Literatur s. bei Minkowski, Die Gicht. Wien 1903.

2) Berl. klin. Wochenschr. 1896. No. 19, Zeitschr. f. klinische Medicin. 1898. Bd. XXXVI.

3) Deutsches Arch. f. klinische Medicin. Bd. 65.

II. Beobachtungen über den exogenen Purinwerth des Gichtikers bei purinhaltiger Nahrung.

Es liegt nicht in dem Rahmen dieser Arbeit eine eingehende Würdigung des Verhaltens der exogenen Purinwerthe zu geben, ebensowenig war es unsere ursprüngliche Absicht, Versuche darüber anzustellen. Aber die wenigen Versuche, die wir in die Beobachtungsreihen der endogenen Curven eingeflochten haben, sind u. E. doch geeignet uns auch Aufschluss über manche Eigenarten der endogenen Curve zu geben. So war oben bereits gesagt worden, dass das der Harnsäurefluth folgende Stadium ein kürzeres oder längeres Depressionsstadium der endogenen Werthe darstellt. Diese verminderte Ausscheidung der Harnsäure resp. Purinkörper könnte nun einmal die Folge von Retention (also Insufficienz der Ausscheidung), dann aber die Folge verminderter Harnsäurebildung im Organismus sein. (Vermehrte Harnsäurezerstörung kommt u. E. darum nicht in Frage, als sich auch nach dem Gichtanfalle das Blut harnsäurereicher als in der Norm zeigt.)

Die Entscheidung zu Gunsten der ersten Möglichkeit giebt uns die Beobachtung unseres I. Falles (Tab. u. Curve No. I). Hier finden wir ein ganz allmäliges Absinken der Harnsäurewerthe nach dem Anfalle. Der mittlere Harnsäurewerth in den Tagen während des Anfalles (20. II. bis 23. II.) beträgt = 0,834, vom 24. II. bis 27. II. = 0,551, vom 28. II. bis 2. III. = 0,530; nunmehr haben wir zu der gleichen Kost eine Fleischzulage von 100 g Rindfleisch zur Nahrung gegeben. Nach Burian und Schur enthalten 100 g Rindfleisch 0,06 g Purin-N, von denen 50 pCt. = 0,03 als exogener Purin-N. auf Harnsäure berechnet = 0,09, ausgeschieden wird. Statt dieser täglichen Vermehrung um ca. 0,09 Ü sinkt aber der Ü-Werth in den nächsten Tagen noch tiefer herab! (Die Steigerung der Ü am 3. III. auf 0,669 g beziehen wir auf die 2 Tage vorhergegangene gichtische Attaque!) Der Ü-Werth beträgt durchschnittlich vom 3. III. bis 11. III. = 0,478; also trotz einer zu erwartenden Mehrausscheidung eine nicht unerhebliche Minderausscheidung! Es bleibt hierfür keine andere Deutung, als anzunehmen, dass die Fleischzulage in eine Periode insufficienter Harnsäureausscheidung hereingekommen ist und infolgedessen nicht nur eine Retention von exogener, sondern auch von endogener Harnsäure im Organismus stattgefunden hat.

Am 12. III. und 13. III. wurden statt des Fleisches je 200 g Kalbsthymus gegeben. 100 g Kalbsthymus sollen aber nach Burian und Schur eine Vermehrung des exogenen N um ca. 0,10 g N (als Harns. = 0,3 g) verursachen; insgesammt hätte also rund eine Vermehrung des endogenen Werthes um ca. 1,2 g Ü stattfinden müssen, statt dessen finden wir aber in den Tagen vom 12. III. bis 14. III. den Harnsäurewerth insgesammt nur um 0,292 g Ü höher liegen über dem durchschnittlichen Werth der den niedrigsten Ü-Werth aufweisenden Fleischperiode, also müssen wir auch hier eine erhebliche Retention von Ü annehmen!

Ziehen wir nun zum Vergleich Fall No. VIII heran: Dieser Gich-

tiker hatte seinen letzten Anfall am 5. IV.; in der Zeit vom 16. IV. bis 25. IV. finden wir eine glatte gleichmässige Purincurve ohne jedes Depressionsstadium mehr; der mittlere endogene Purinwerth beträgt 0,163 g N. Am 26. IV. und 27. IV. erhält er insgesammt 400 g Kalbsthymus als Zulage. Nach Burian und Schur sollten wir insgesammt 0,40 exogenen Purin-N erwarten: wir finden in den Tagen vom 26. IV. bis 29. IV. eine Zunahme von 0,295 Purin-N als exogenen Werth, das entspricht nicht ganz den Forderungen Burian und Schur's, doch ersicht man sofort, dass die Ausscheidung der exogenen Purine hier wesentlich besser liegt wie im vorhergehenden Falle.

Fall No. IV. hat in der Zeit vom 19. VI. bis 25. VI. im Anfall einen durchschnittlichen Purinwerth von 0,192, in der Zeit vom 26. VI. bis 30. VI. einen endogenen Werth von 0,160 (Depressionsstadium) der Werth am 30. VI. mit 0,178 g erhebt sich bereits über diesen Durchschnittswerth. Auf insgesammt 300 g Fleischzufuhr am 1. VI. und 2. VII. erfolgt eine Purin-Ausfuhr an den gleichen Tagen von 0,370 g insgesammt. Setzen wir als endogenen Werth den Durchschnittswerth des vorherigen Depressionsstadium (= 0,160) — wahrscheinlich liegt in diesen Tagen der endogene Werth schon wieder höher — so hätte der Körper als exogenen Purin-N 0,05 N ausgeschieden. Man sollte aber 0,09 N erwarten nach Burian und Schur. Nun wäre es allerdings möglich, dass in den nächsten Tagen — die leider nicht mehr beobachtet werden konnten — noch eine mehr oder minder starke Ausscheidung von exogenem Purin-N stattgefunden hätte — dann handelte es sich aber um eine Verspätung der Ausscheidung und in diesem Sinne auch um eine Retention.

Diese Beobachtungen lehren unseres Erachtens, dass der Gichtiker in dem II. Depressionsstadium sehr deutlich Purine — exogene und endogene — retinirt. Nach diesem Stadium scheint — wie z. B. in Fall VIII — die Ausscheidung der Purine wieder in normaleren Grenzen vor sich zu gehen.

Auch in den Beobachtungen von Kaufmann u. Mohr kommt es deutlich zum Ausdruck, dass der Gichtiker in Anfallszeiten die exogenen Purine viel stärker retinirt, als in anfallsfreier Zeit: so stellen z. B. Beobachtung XXXIX u. XL (Deutsch. Arch. f. klin. Med. 74. Bd.) solche an Gichtikern im Intervall vor.

In Beobachtung XXXIX scheidet der Gichtiker auf eine 4tägige Zulage von täglich 250 g Kalbsthymus in der Hauptperiode und Nachperiode insgesammt als exogenen Purinwerth = 1,439 Purin-N aus. Nach Burian und Schur sollte man 1,0 exogenen Purin-N erwarten! Also sogar eine erhebliche Mehrausscheidung.

In Beobachtung XL finden wir nach 3tägiger Zulage von je täglich 300 Kalbsthymus einen exogenen Purinwerth von 1,108 Purin-N. Zu erwarten wäre nach Burian und Schur 0,90 Purin-N. Also auch hier wieder eine gute Purin-Ausscheidung.

Hingegen stellen Beobachtung XLI und XLII solche an Gichtikern im abklingenden Anfall vor. In Beobachtung XLI finden wir nach 4tägiger Zufuhr (Periode II) von je 300 g Kalbsthymus in der II. und III. Periode einen exogenen Purinwerth von 0,471, nach Burian und Schur wäre zu erwarten 1,2! Desgleichen in Beobachtung XLII finden wir bei gleicher Zulage von 300 g Kalbsthymus drei Tage hindurch einen exogenen Purinwerth von 0,187 Purin-N, statt der zu erwartenden 0,90! Also in beiden letzten Fällen — abklingende Gichtattaquen! — diese auffallend schlechtere exogene Purin-N-Ausscheidung gegenüber den beiden Beobachtungen an Gichtkranken im Intervall!

Dass auch im ersten Depressionsstadium, das dem Anfall vorausgeht, reichlich Purine retinirt werden, lehrt uns beispielsweise eine Beobachtung von Reach[1]). Er hielt seinen Gichtiker 4 Tage lang auf einer — wenn auch nicht ganz purinfreien Kost (der endogene Purinwerth betrug durchschnittlich 0,138). Dann stellte er ihn 8 Tage lang auf täglich 150 g Pankreas zu einer im übrigen purinfreien Kost ein. — Die Tageswerthe waren Purin-N: 0,125, 0,178, 0,234, 0,143, 0,168, 0,26, 0,151(!), 0,16(!); es erfolgt 3 Tage später ein typischer Gichtanfall. Reach fand in der ganzen Periode als täglichen Durchschnittswerth des exogenen Ü-N 39,65 mg statt eines nach Burian und Schur zu erwartenden Werthes von 99,75 mg. Es hatte also eine erhebliche Retention von Purinen stattgefunden. Betrachtet man im Einzelnen die endogenen Purinwerthe, so fallen besonders die niedrigen Werthe in den letzten fünf Tagen auf! Hier hatte alse gerade in diesen Tagen eine erheblichere Retention stattgefunden — und diese Retention fiel mit der Zeit des sogenannten Depressionsstadiums vor dem Anfalle zusammen. Wir glauben, dass man gerade diese Beobachtung von Reach als einen Beweis für die ganz erhebliche Retention der Purine im I. Depressionsstadium der Gicht ansehen darf. Reach ist geneigt, das auslösende Moment bei diesem Gichtanfall in der Verabfolgung von nucleinreicher Nahrung zu erblicken, genau so, wie er einen Gichtanfall unmittelbar nach Kalbsthymusdarreichung auftreten sah. Auch in unserem Falle 5 finden wir eine ähnliche Beobachtung in der Anamnese.

Zweifellos wird man viele Gichtiker auch in Anfallsperioden mit purinreicher Nahrung füttern können, ohne dass sie Anfälle bekommen: Es lässt sich aber leicht verstehen, wenn man bei einem Gichtiker Nucleine reichlicher verfüttert, zu einer Zeit, wo er sich in einem Retentionsstadium seiner endogenen Purinkörper befindet — dass dadurch gewissermaassen der Anfall ausgelöst werden kann. Ob ein Gichtiker zu Ruhezeiten Perioden von Purin-Retention — also gewissermaassen Depressionsstadien seiner endogenen resp. auch exogenen Purine hat, wissen wir nicht. Lang ausgedehnte endogene Purinreihen bei Gichtikern in anfallsfreien Zeiten kennen wir ja nicht, und vereinzelte kurzdauernde Prüfungen des exogenen Purinstoffwechsels haben an sich — wenn die Ausschläge keine exorbitanten sind — keinen Werth, zumal, da wir die Purine in der Nahrung nicht genau kennen können und wie eingangs skizzirt wurde, die von Burian und Schur für den exogenen Purinstoffwechsel beim gesunden Menschen normirten Werthe nicht absolut brauchbar sind. Oft werden auch bei der Verabreichung nucleinreicher Kost dem Gichtiker Quantitäten zugemuthet (400—500 g Fleisch, Thymus und mehr etc.), dass man nicht ohne Weiteres eine gute Resorption der Nahrung — wie wir sie bei Gesunden annehmen — erwarten können. Der Darm des Gichtikers resorbirt meist recht schlecht! Das sind alles sehr berücksichtigungswerthe Momente; aber was unserer Meinung nach das Punctum saliens bildet, das ist das, was Kaufmann und Mohr

1) Münch. med. Wochenschr. 1902. Heft 29.

(l. c.) mit folgenden Worten aussprechen: „Wir selbst sind der Ansicht, dass sich hier überhaupt keine Regel aufstellen lässt, sondern dass der Werth der exogenen Harnalloxurkörper, gleiche Zufuhr vorausgesetzt, zum grossen Theil von der momentanen Disposition des Individuums abhängig ist.“

Diese momentane Disposition spielt gerade bei der Gicht, wie wir an der endogenen Purincurve gezeigt zu haben glauben, eine grosse, nicht zu unterschätzende Rolle, da die Retention zu verschiedenen Zeiten verschieden gross ist. Soll hier das Studium des exogenen Purinstoffwechsels etwas leisten, dann ist es gerade die Erforschung der momentanen Disposition. Dann muss man aber auch verlangen, dass die Prüfung des exogenen Purinstoffwechsels an ein und demselben Individuum zu verschiedenen Zeiten unter Berücksichtigung der jeweiligen Stadien der endogenen Curve vorgenommen wird, und man wird wohl dann ohne grosse Schwierigkeit die momentane Disposition des Gichtikers ergründen. Dass man das bisher nicht gethan hat, erklärt auch die bisher nicht eindeutigen Befunde des exogenen Purinstoffwechsels und wir glauben z. B. an der Betrachtung der Kaufmann-Mohr'schen Befunde unter unserem Gesichtswinkel gezeigt zu haben, dass sich scheinbar sehr entgegengesetzte Befunde sehr gut in die Pathologie des Gichtstoffwechsels einfügen lassen. Die Inconstanz der Harnsäurewerthe bei der Gicht ist auch durchaus nicht so willkürlich im Bilde einer Curve. Dass sich die Purinwerte eigenartiger verhalten, wenn man den exogenen Purinstoffwechsel mitten in einem Anfalle — noch dazu ohne Berücksichtigung der einzelnen Phasen — prüft, als bei einem Gichtiker im Intervall ist nach unseren Untersuchungen ersichtlich. Die These, die Soetbeer (s. w. u.) aufstellt für die Gicht; „Die Harnsäuremenge im Harn ist nach Genuss von Thymus und Pankreas kleiner als bei gesunden Controllpersonen“ scheint im Lichte unserer Untersuchungen doch nicht in dem Umfange aufrecht erhaltbar.

Der Weg zur Entscheidung über Purinretention durch den Quotienten Purin-N: P_2O_5 in dem Sinne O. Loewi's (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 44 u. 45) ist, wie die Untersuchungen von Kaufmann und Mohr lehren, nicht gangbar.

Es seien an dieser Stelle noch die von Soetbeer[1]) an Gichtikern zur Erforschung der sogenannten Harnsäurestundenwerthe in fleischfreien und Fleischperioden angestellten Versuche hervorgehoben. Pfeil[2]) hatte für den Gesunden charakteristische Curven feststellen können und Soetbeer beobachtete bei 4 Gichtikern in fleischfreien Perioden nur geringe, in Fleischperioden z. Thl. recht erhebliche Abweichungen von diesen Curven. Wie weit das Einschlagen dieses Weges der Stoffwechselpathologie der Gicht förderlich ist, muss erst noch ein grösseres Material lehren.

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 40.
2) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 24.



III. N-Stoffwechsel und N-Resorption.

Ueber die Stickstoffbilanz des Gichtikers herrschten bislang zwei Ansichten: Vogel[1]) constatirte ausgeprägte Stickstoffretention bei 3 Gichtikern (im Anfall und bei chronischer Gicht). Er sah diese eigenthümlichen N-Retentionen im Anfalle oder bald danach als Aufstapelung retinirter Eiweissschlacken an. Desgleichen fand Schmoll[2]) bei einem Falle acuter Exacerbation chronischer Gicht beträchtliche N-Retention im Gegensatz dazu Abnahme des Körpergewichts. Auch er glaubt in seinem Falle an die Wahrscheinlichkeit von N-Schlackenretention und nicht an Eiweissansatz.

Die sehr zahlreichen Untersuchungen von Magnus-Levy (l. c.) stehen hierzu in einem Gegensatz. Er fand, dass dem so häufig zu beobachtenden Stickstoffansatz der Gichtiker meist zur Zeit der Anfälle ein Stickstoffverlust vorangegangen ist. Stickstoffverlust beobachtete er auch bei ausreichender Ernährung aber doch nicht in allen Fällen, und er glaubt deshalb. dass Stickstoffverluste in ausgesprochenem Maasse nur bei schweren, viele Gelenke ergreifenden Anfällen und noch recht rüstigen, robusten Männern anzutreffen sind. Den N-Ansatz nach den Anfällen sieht er hauptsächlich als Eiweissansatz an (Reconvalescenteneiweissansatz, indem der Gichtiker sein durch die Anfälle erworbenes Eiweissdecifit auszugleichen bestrebt sein soll). Eine Retention von N-haltigen Schlacken in der Quantität, wie er oft N-Retention feststellen konnte, hält er für unwahrscheinlich.

Neuere Untersuchungen von Vogt[3]) und Kaufmann und Mohr (l. c.) nehmen zur Ermittelung des N-Stoffwechsels noch den Phosphor-Stoffwechsel hinzu; so fand Vogt in einem Falle echter Gicht mit leichtem Anfall im Gegensatz zu einer Controlperson mit gleicher Ernährung, eine N-Retention, aber P_2O_5-Gleichgewicht. Er schliesst daraus, dass kein Eiweissansatz stattgefunden hat; Kaufmann und Mohr glauben aus ihren exacten Versuchen an 5 Gichtikern einen vermittelnden Standpunkt einnehmen zu müssen. So fanden sie bei einem Gichtiker mit überreicher Ernährung Perioden mit Tendenz zu beträchtlicher Gewebseinschmelzung, ohne einen besonders schweren Anfall. Andererseits beobachteten sie einige Fälle, wo N-Abgabe Ausschwemmung retinirter Schlacken bedeutete und zwar auch zur Zeit acuter Schwellungen. Sie schliessen deshalb: „Fast alle Widersprüche werden gelöst, wenn wir annehmen, dass eben die zwei ganz verschiedenen Dinge (Ansatz und Einschmelzung einerseits, Retention und Ausschwemmung andererseits) sich in wechselnder Weise bei den verschiedenen Individuen und bei verschiedenen Phasen der Gicht combiniren können."

Wenn wir in unseren Beobachtungen auch keinen P_2O_5-Stoffwechsel durchgeführt haben, so sind unsere Versuche, um als Beiträge zu der Frage des N-Stoffwechsels zu dienen, um so geeigneter, als die Kost bei unseren Gichtkranken calorisch gerade zureichend (pro Kilo Körpergewicht ca. 35 Cal.) gegeben wurde, die N-Mengen der Nahrung in längeren Perioden täglich

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 24.
2) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 29.
3) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 71.

sich fast gleich blieben und weder nach der einen noch anderen Richtung excessive waren. Zudem konnten wir den N-Stoffwechsel in Zeitabschnitten vor, in und nach dem Anfalle beobachten. Ein gesunder Mensch mit etwa 35 Cal. pro Kilo Körpergewicht und mit ca. 10—12 g N pro die in der Nahrung, der im Bett liegt, wird sich in seiner N-Curve sehr bald in einen N-Gleichgewichtszustand begeben. Die N-Curve verläuft alsdann ziemlich gleichmässig. Man kann deshalb schon auf den ersten Blick in unseren Gichtcurven auffallende Sprünge des N-Stoffwechsels constatiren (cfr. Curve I—V und Tab. I—V). So finden wir überall da, wo ein Gichtanfall aufgetreten ist, kurze Zeit nach dem Eintritt des Anfalles die N-Werthe in die Höhe getrieben (besonders prägnant Curve II, wo 3 Anfälle sich hinter einander folgen). Man sieht auf diese Weise einen Parallelismus zwischen Harnsäurefluth und N-Fluth, wenn auch meist die höchste N-Ausscheidung kurze Zeit der höchsten Harnsäureausscheidung nachschleppt. Wie verhält sich nun die Stickstoffbilanz in der Zeit vor, im und nach dem Anfalle? Die Beantwortung dieser Frage ist ja stets mit grösseren Schwierigkeiten verbunden, da es reine Glückssache ist, ob es gelingt, gerade den Ablauf eines Anfalles in die Beobachtung herein zu bekommen. Es ist auch nicht unwichtig, ob man eine N-Bilanz für die Zeit unmittelbar vor und unmittelbar nach dem Anfalle zieht, wo also die Depressionsstadien der Harnsäureausscheidung liegen! und gerade in jener Hinsicht sind unsere N-Stoffwechselreihen von Bedeutung.

Wir geben die bei unseren Gichtkranken gefundenen Werthe in Form einer leicht zu übersehenden Tabelle wieder.

Ueberblickt man diese Tabelle, so findet man negative Bilanzen nur da, wo gerade der Gichtanfall liegt. Die täglichen Bilanzwerthe sind durchaus keine grossen — der grösste tägliche Durchschnittswerth beträgt — 1,14 — und wir glauben, dass man das N-Deficit hier ohne Weiteres als Ausschwemmung von N-Schlacken ansehen darf; dafür spricht schon allein die mit der Harnsäurefluth parallel einhergehende N-Curve, dafür spricht auch z. B. in Fall II die Zunahme des Körpergewichts bei negativer N-Bilanz. Einen toxogenen N-Zerfall haben wir nur bei unserem Fall VI beobachtet, der gemeinsam mit Fall VII gesondert besprochen werden soll: hier trifft die Anschauung von Magnus-Levy zu.

In den übrigen Stadien (I. und II. Depressionsstadium) finden wir positive N-Bilanzen; oft liegen die Werthe noch innerhalb der Fehlergrenzen, meist sind sie aber deutlich ausgesprochen, aber nicht sehr gross. An den Tabellen (wie z. B. bei Fall V und VI) lässt sich deutlich erkennen, wie das, was in dem I. Depressionsstadium an N-Substanzen aufgestapelt wird, im Anfalle wieder verloren geht; gerade dieses Verhalten der nicht sehr grossen N-Retention und der Ausschwemmung wieder im Anfalle, die einander schnell folgen, lässt weiter keine Deutung zu als die der N-Schlackenaufstapelung und Ausschwemmung.

Besonders deutlich scheint uns das im Fall V zu sein; hier wurde eine calorisch unzureichende Kost gegeben, der N-Gehalt der Nahrung war auch nur ein bescheidener, und trotzdem die N-Retention. Im Anfall steigen die N-Ausscheidungswerthe sofort an, es geht also wahrscheinlich der grösste Theil des retinirten N wieder verloren.

Fall No.	Periode	In welchem Stadium des Anfalles liegt die Periode?	Dauer der Periode Tage	N-Bilanz	Tägliche N-Bilanz	Körpergewicht	Verlust an N durch Koth pCt.
I.	1	Fällt in einen Anfall (Ende) hinein	10	— 6,85	— 0,69	Abnahme um ca. 1 kg	10,1
I.	2	Liegt im II. Depressionsstadium (nach d. Anfall)	8	+ 5,6	+ 0,7	Zunahme um ca. 1 kg	12,2
II.	1	Liegt zwischen Ende des einen und Anfang des nächsten Anfalles	7	— 8	— 1,14	Zunahme um 1 kg	9,5
III.	1	Im Anfalle	4	— 4	— 1	Abnahme um 1 kg (?), ev. <	10,3
III.	2	Kleine Attaque nach einem grossen Anfall	5	+ 2,05	+ 0,41	Zunahme um 0,6 kg	10,9
III.	4	Ende der Harnsäureausschwemmungsperiode. Beginn des Depressionsstadiums	7	+ 2,1	+ 0,3	Zunahme um ca. 0,4 kg	12,4
IV.	2	I. Depressionsstadium und Höhe des Anfalles	10	+ 2,6	+ 0,36	Zunahme um einig. hundert Gramm	10,5
IV.	2	Depressionsstadium für sich	4	+ 2,9	+ 0,73	Zunahme um ca. $^1/_2$ kg	angenomm. 10,5
IV.	2	Anfallsstadium für sich	6	— 1,3	— 0,22	Abnahme um einig. hundert Gramm	angenomm. 10,5
V.		Zeit unmittelbar vor d. Anfalle (incl. I. Depressionsstadium	9	+ 5,6	+ 0,6	Zunahme um ca. 1 kg, ev. >	7,5
VIII.		Anfallsfrei (einige Wochen nach einem Anfall)	7	+ 5,2	+ 0,74	Zunahme um 1 kg	7,3

Auffallend bei den N-Retentionen bleibt allerdings die Körpergewichtszunahme, diese verleitet ja leicht zur Annahme von Eiweiss- und Gewebsansatz; aber gerade bei der Gicht spielt unseres Erachtens die Wasserretention eine grosse Rolle, wie wir noch im nächsten Abschnitt zu zeigen hoffen.

Was die N-Resorption im Darm anbetrifft, so war schon aus früheren Versuchen eine stärkere N-Ausscheidung durch den Koth constatirt worden, welche Vogel und Schmoll nicht für schlechtere N-Ausnutzung als vielmehr für vermehrte N-Secretion der Darmsäfte ansahen. Kaufmann und Mohr haben tabellarisch alle Werthe zusammengestellt und zusammen mit ihren eigenen Werthen ergeben sich bei 16 Gichtkranken 5 Fälle mit guter Resorption (N-Verlust unter 8 pCt.) und 11 Fälle mit schlechter Ausnutzung (N-Verlust über 8 pCt.). Wenn wir die an 7 Gichtikern gewonnenen Werthe[1]) hinzu thun, so vermehren wir die Fälle mit guter Resorption um 2 (Fall V und VIII, chronische Gicht und anfallsfreie Gicht), während die übrigen 5 Fälle im acuten Stadium die Fälle mit schlechter Resorption vermehren. Das Verhältniss liegt jetzt 7 mit guter Resorption, 16 mit schlechter Resorption.

1) Unser Fall VI hat einen N-Verlust im Koth von 9,5 pCt.

IV. Die Wasserausscheidung.

Wir haben oben bereits ausgeführt, dass wir gerade dem Wasserstoffwechsel in der Gicht eine grössere Rolle zuschreiben, indem wir die Meinung äusserten, die Gewichtszunahme bei unsern Gichtikern beruhe auf Wasserretention. So weit uns die Gichtliteratur bekannt ist, sind über die Wasserausscheidungsverhältnisse nirgends positive Angaben zu finden. Wir müssen hervorheben, dass in all' unseren Stoffwechselversuchen Rücksicht auf die Flüssigkeitsmenge genommen ist, indem in jedem Stoffwechselversuch die zugeführten Flüssigkeitsmengen annähernd die gleichen blieben (in Fall V waren die zugeführten Flüssigkeitsmengen sehr grosse, weshalb wir für die Beurtheilung der Verhältnisse diesen Fall ausscheiden möchten).

Im Wasserstoffwechsel spielt die Abgabe von Wasser durch Haut und Lunge eine grosse Rolle: die Abhängigkeit von meteorologischen Factoren (umgebende Temperatur, Luftfeuchtigkeit) üben auf diese natürlich grosse Einflüsse aus: aber gerade bei Bettlägerigen, die fast täglich ein gleichmässiges Flüssigkeitsquantum erhalten, und die bei hinreichender Calorieenzufuhr die physikalische Wärmeregulation nur in geringerem Grade in Anspruch nehmen, kann man wohl annehmen, dass die täglichen Schwankungen der Wasserausscheidung durch Haut und Lungen keine allzugrossen sind, namentlich in einem geschlossenen temperirten Krankenhaussaal (Heizung); und in der That kann man bei der grössten Mehrzahl der bettlägerigen Kranken, deren Herz, Nieren, Gefässsystem gesund, ein auffallendes Gleichbleiben der ausgeschiedenen Urinmengen constatiren. Finden wir daher unter diesen Voraussetzungen excessive Schwankungen der ausgeschiedenen Wassermengen, namentlich zu Zeiten, wo auch sonst eine Störung des Stoffwechsels besteht (im Anfall), so dürfen wir wohl nicht mit Unrecht diese beiden in Beziehung setzen. Auf den Curven I, III und IV findet sich graphisch die Einzeichnung der Urinmengen. Man übersieht leicht, dass überall da, wo ein Gichtanfall besteht, auch ein Parallelismus zwischen Harnsäure-, N- und Urinmenge besteht! Dies tritt auch in kleineren Attaquen (cfr. Curve III) zu Tage. Dass im Besonderen ein ständiger exacter Parallelismus zwischen N-Menge und Urinmenge besteht, wie beispielsweise im Hunger (cfr. Brugsch), möchten wir nicht behaupten, doch lässt er sich des Oefteren herausfinden. Wir möchten auch keineswegs behaupten, dass die N-Vermehrung die Folge der Wasservermehrung sei — das schliesst schon der Fall II aus — wohl aber glauben wir, dass beide in einem gewissen Zusammenhang stehen, ebenso wie mit der Harnsäureausscheidung und dass die Mehrausscheidung die Folge von Ausschwemmung im Körper aufgestapelter Flüssigkeit sei. Wir hätten damit dem Gichtanfall eine Trias zu eigen gefunden: Ausschwemmung von Harnsäure, Ausschwemmung von Eiweissschlacken und Ausschwemmung von Flüssigkeit, die beiden ersten werden nachweislich in den Depressionsstadien gespart, die Gewichtszunahme spricht in diesen Stadien dafür, dass auch der Organismus wasserreicher wird.

V. Die polyarticuläre Form der Gicht.

Wir haben Fall VI und VII bisher absichtlich aus der Besprechung unserer übrigen Gichtfälle fortgelassen, weil sie in gewisser Beziehung eigenartige Bilder der Gicht darstellen und sich bei ihnen der sogen. typische Anfall zu einer längeren Periode fieberhafter Gelenkschwellungen ausgebildet hat. Ja man könnte sogar meinen, dass es sich um eine Polyarthritis acuta handelt oder wenigstens um eine Mischform dieser mit der Gicht. Lecorché hat wohl als erster diese polyarticuläre Form der Gicht beschrieben, weist aber auch die Annahme einer Arthritis rheumatica auf's Energischste zurück; auch in unseren Fällen lässt die klinische Analyse keinen Zweifel an dem Bestehen einer echten Gicht. Beide Fälle zeichnen sich vor Allem durch das Vorhandensein von stetigen erhöhten Temperaturen aus. Aber während im ersten Falle — wohl durch die Höhe des Fiebers bedingt — erhebliche N-Unterbilanzen zu Tage treten, dass man hier ohne Weiteres von toxogenem Eiweisszerfall sprechen muss (in 6 Tagen — 13,26 g N und innerhalb 16 Tagen Gewichtsabnahme um 8 Pfund!), glauben wir, dass im zweiten Falle nach ungefährer Berechnung (Kothanalysen sind hier leider verloren gegangen) kein nennenswerthes N-Deficit herauskommt. Dem entspricht auch innerhalb 16 Tagen eine Gewichtsabnahme um nur 1 Kilo! Was die Purin-N-Ausscheidung in beiden Fällen anbetrifft, so scheint sie uns in grösserem Maasse durch die Höhe des Fiebers beeinflusst als der Ausdruck einer typisch gichtischen Curve zu sein! Ebenfalls geht der tägliche N-Gehalt der Höhe des Fiebers viel stärker conform als der Höhe der Gelenkerscheinungen (vergl. hierzu Curve VI und VII). In beiden Fällen sinkt der Purinwerth auf eine sehr niedrige Stufe nach Aussetzen des Fiebers. Das Verschwinden der Gelenkerscheinungen und des Fiebers sehen wir um so weniger im Falle VII als Wirkung der kleinen Aspiringaben an, insofern der Patient vor seiner Einlieferung mit sehr grossen Dosen Aspirin (5 und mehr Gramm) täglich erfolglos behandelt worden war.

Krankengeschichten und Tabellen.

No. I. J. J., 58jähriger Bote aus Altona.

Diagnose: Arthritis urica, typische Anfälle, aufgenommen 22. I. 1904.

Anamnese: Vor 3 Jahren erster Gichtanfall (linke Grosszehe); zweiter Anfall Octbr. 1903. Letzter Anfall einige Tage vor seiner Einlieferung; Beginn in den Grosszehen.

Status praesens: Mittelgross, kräftig, gut genährt. Temperatur frei. Ueber dem rechten und linken Metatarsophalangealgelenk der Grosszehe Haut geröthet, geschwollen, Gelenk schmerzhaft. Ueber der rechten Patella teigige Schwellung und Röthung der Haut. Rechtes Kniegelenk schmerzhaft. 0 Tophi.

Innere Organe: II. klingender Aortenton. Spur Albumen im Urin, im Sedimente hyaline und granulirte Cylinder, sonst kein organischer Befund.

Dauer des I. Gichtanfalles bis zum 28. I.

Am 15. II. tritt eine Periphlebitis in der rechten Wade auf; am 15., 16. und 17. II. bekommt Pat., da die Periphlebitis als gichtisch gedeutet wird, je 3 mal 2,0 g Citarin[1]). Die Periphlebitis nimmt ab, indessen tritt in der Nacht vom 17. zum 18. ein

1) In Bezug auf das Citarin verweisen wir auf die in dem December-Heft der Therapie der Gegenwart 1905 erschienene Abhandlung der Verf. über die „Bewerthung der Formaldehydtherapie der Gicht und harnsauren Diathese“.

sehr schwerer Gichtanfall auf (linke Grosszehe, rechtes Knie). Am 18. II. bekommt Pat. 5 mal 2,0 g Citarin. Linke Grosszehe und rechtes Knie sind noch stark geschwollen und schmerzhaft.

Pat. ist seit dem 12. II. auf folgende purinfreie Kost eingestellt:

1 l Milch, 50 g Butter, 300 g Weissbrod, 2 Eier, 200 g Kartoffelmus, 200 g Gemüse, 500 g (Mehl-)Suppe = 2300—2400 Cal. oder ca. 36 Cal. pro Kilo Körpergewicht.

N-Gehalt ca. 12,0—12,5 g pro die.

Tabelle I.

Datum	24stündige Urinmenge	Urin-N	Ü in g	Bemerkungen
19. II.	1500	11,55	0,84	Schmerzfrei. 2 × 2,0 g Citarin. Körpergew. = 64,7 kg
20. II.	2000	11,664	0,806	Schmerzfrei. Nachmittags 5 Uhr heftiger Anfall in beiden Kniegelenken (bes. in d. präpatellaren Schleimbeuteln)
21. II.	2200	11,026	1,299	Starke Schmerzen in beiden Knien und l. Hacken

Periode I.

Datum	24stündige Urinmenge	Urin-N	Ü in g	Bemerkungen
22. II.	2900	14,394	0,603	Schmerzen geringer. Gelenkschwellungen noch vorhanden
23. II.	2400	14,028	0,627	Ziemlich schmerzfrei
24. II.	2320	12,667	0,627	Schmerzfrei
25. II.	1890	10,739	0,582	„
26. II.	1860	10,840	0,499	Geringe Schmerzen am rechten Fussrücken. 5 × 2,0 g Citarin
27. II.	1910	12,838	0,514	5 × 2,0 g Citarin. Schmerzfrei
28. II.	1780	9,469	0,539	Schmerzfrei
29. II.	1900	9,576	0,511	Schmerzfrei. Körpergew. = 63,7 kg
1. III.	2100	11,172	0,558	Nachts Schmerzen in beiden Knieen
2. III.	1900	10,428	0,513	Ziemlich schmerzfrei

N-Einnahme = 122 g. N-Ausgabe durch Urin = 116,51, durch Koth = 12,34 g N; Bilanz = —6,85 g N.

Datum	24stündige Urinmenge	Urin-N	Ü in g	Bemerkungen
3. III.	1510	8,456	0,669	Zulage von 100 g Rindfleisch zur Nahrung

Periode II.

(In der ganzen II. Periode 100 g Fleisch zur Nahrung zugesetzt.)

Datum	24stündige Urinmenge	Urin-N	Ü in g	Bemerkungen
4. III.	1670	11,493	0,468	Schmerzfrei
5. III.	1410	10,896	0,454	„
6. III.	1610	13,389	0,487	„
7. III.	1820	12,485	0,474	„
8. III.	1800	12,600	0,353	„ Körpergew. = 64,6 kg
9. III.	1865	14,729	0,581	5 × 2,0 g Citarin. Schmerzfrei
10. III.	1870	13,931	0,419	„ „
11. III.	1820	10,703	0,398	„ „

N-Einnahme = 120,0. N-Ausgabe (Urin) = 100,225, Koth = 14,2; N-Bilanz = + 5,575 g N.

Periode III.

(Statt des Fleisches pro die 200 g Kalbsthymus.)

Datum	24stündige Urinmenge	Urin-N	Ü in g	Bemerkungen
12. III.	1980	13,86	0,488	Schmerzfrei
13. III.	2000	14,448	0,638	„
14. III.	1880	13,16	0,616	Purinfreie Kost. Schmerzfrei. Gew. 65,2 kg
15. III.	1850	—	0,462	„

No. II. D., 42jähriger Weinkutscher.

Diagnose: Arthritis urica, typische Anfälle im Anschluss an ein Delir. tremens. Tag der Aufnahme 17. II. 1904.

Anamnese: Hereditär keine Veranlagung. 1897 Delir. tremens. 1899 Nephritis im Anschluss an Delirium. 1902 typischer Gichtanfall, Beginn in der Grosszehe. 1903 wiederholt leichtere Gichtanfälle. 17. II. 04 Delir. tremens, nach Abklingen desselben tritt am 21. II. ein Gichtanfall im linken Grosszeh und linken Kniegelenk auf. Pat. ist starker Potator, besonders in Wein (Portwein, Rothwein).

Status praesens (22. II.): Mittelgross, sehr kräftig. Geröthete Gesichtshaut. Am rechten Ohre zwischen Helix und Anthelix einige kleine Gichtknötchen. (Murexidprobe +). Gegend der rechten Patella geröthet, heiss, teigige Schwellung der Haut. Gelenk schmerzhaft. Deutliches grobes Knirschen im Gelenk. An den Metatarsophalangealgelenken beider Grosszehen Haut geröthet, geschwollen, Erguss in den Gelenken. Starke Schmerzhaftigkeit. Temperatur normal.

Innere Organe: Geringe Herzvergrösserung bis zur Mammillarlinie. II. klappender Aortenton. Mageninhalt nach Probefrühstück ergiebt Anaciditas hydrochlorica. Leber etwas vergrössert (2 Querfinger unter dem Rippenbogen). Im Urin: mässige Albuminurie, reichliche Cylindrurie.

Tabelle II.

Datum	24 stündige Urinmenge	24 stündige N-Menge	24 stündige Harnsäuremenge	Bemerkungen
				Periode I.
23. II.	2200	15,4	0,708	Präpatellargegend an beiden Knieen geröthet und geschwollen. Gew. 71 kg
24. II.	1910	10,482	0,675	Schmerzhaftigkeit und Schwellung im l. Handgelenk
25. II.	1850	11,511	0,311	Starke Schmerzhaftigkeit des rechten Knie- und Fussgelenks. Schwellung im l. Handgelenk zurückgegangen. Temp. 37,8
26. II.	1930	14,481	0,243	Geringe Schwellung d. vorherbefall. Gelenke Temp. 38,1
27. II.	1890	11,854	0,296	Schmerzfrei. 5 × 2,0 g Citarin
28. II.	2090	11,704	0,278	Tags schmerzfrei. Nachts sehr heftiger Anfall, der das r. Fuss- u. Kniegelenk u. das l. Fussgelenk ergriffen hat. 5 × 2 g Citarin. Temp. Morg. 38,5, Abds. 38,9
29. II.	1900	14,504	0,618	Körpergew. 72 kg
N-Einnahme = 94,5, N-Ausgabe durch Koth = 12,6 N, N-Ausgabe durch Urin = 89,9; N-Bilanz = −8 g N.				
				Periode II.
1. III.	1880	16,581	0.370	L. Fussgelenk. sowie das r. Kniegelenk ergriffen
2. III.	1850	13.571	0,357	L. Fuss- und l. Kniegelenk befallen und l. Kleinzehenballen. Temp. 38,2
3. III.	1820	13,730	0,414	Schmerzen im l. Kleinzehenballen, im l. Fuss- u. Kniegelenk
4. III.	1800	11.640	0,297	Schmerzen im l. Fuss- u. Kniegelenk. Venaesectio von 200 ccm Blut
5. III.	2000	14,00	0,437	Schmerzfrei
6. III.	1710	?	?	R. Knie schmerzhaft
7. III.	1930	14,163	0,400	Schmerzfrei. Gew. 71,5 kg
8. III.	1850	12,95	0,302	„
9. III.	1900	13,30	0,426	Schmerzfrei, Nachts Anfall im l. Knie und Fuss
10. III.	1830	14,053	0,464	5 × 2,0 g Citarin. L. Knie- u. Fussgelenk schmerzhaft
11. III.	2040	15,994	0,696	„ Ziemlich schmerzfrei
12. III.	1630	12,323	0,550	„ „
13. III.	1870	10,043	0.494	„ „ Gew. 71,80 kg Seitdem schmerzfrei

Vom 22. II. ab erhält Pat. folgende gleichmässige purinfreie Kost:

1 l Milch, 50 g Butter, 400 g Weissbrod, 200 g Kartoffelmus, 50 g Suppe, 200 g Gemüse = ca. 13,5 N und ca. 2700 Cal. oder ca. 38 Cal. pro Kilo Körpergewicht.

No. III. O. W., 50jähriger Reisender. Tag der Aufnahme 23. VI. 04.

Diagnose: Arthritis urica (typischer Anfall).

Anamnese: Grossväterlicher- und väterlicherseits in der Familie Gicht. Auch die sieben Brüder des Pat. waren und sind, soweit sie noch leben (4), von Gicht befallen. Mütterlicherseits keine Heredität. Als Kind war Pat. scrophulös, gedunsen, später stets gesund und „dick". Anfangs seiner zwanziger Lebensjahre starker Potus in Wein und Bier, seit 2 Jahren will er ganz abstinent sein (?). In seinem Berufe als Dolmetscher auf den Schiffen musste er viel schwere Biere trinken (Porter und Ale). Seit 10 Jahren leidet er an rheumatischen Beschwerden, die meist im Sommer zur Zeit der drückenden Hitze auftreten und 14 Tage bis 4 Wochen lang anhalten. Vorzugsweise sollen immer Knie- und Fussgelenke befallen gewesen sein. Vor 2 Jahren erster typischer Gichtanfall. Im vorigen Jahre ein gleicher Anfall; der jetzige ist der dritte Gichtanfall, der am 10.—11. Juni Nachts begonnen hat (linke Grosszehe, dann rechte Grosszehe und rechtes Knie; am 4. Tage linkes Knie). Seit 2 Tagen ist er ganz schmerzfrei.

Am 23. VI. zeigte sich bei dem mittelgrossen, kräftig gebauten Pat. mit blühendem Aussehen das rechte Knie noch leicht geschwollen, auf der Patella fand sich ein haselnussgrosser weicher Tophus; die Haut darüber bläulich geröthet. Am rechten Fussgelenk ist dorsal die Haut geröthet und stark schmerzhaft, das Fussgelenk bei Bewegungen frei. Das linke Fuss- und I. Metatarsophalangealgelenk bei Bewegungen wenig schmerzhaft. Stecknadelkopfgrosser Tophus an der rechten Ohrmuschel (Murexidprobe +).

Lungen ohne Befund.

Herzgrenze nach links bis an die Mammillarlinie reichend. Der II. Aortenton accentuirt. Töne rein. Radialarterie etwas rigide. Puls sonst von normaler Beschaffenheit. Abdomen sehr fettreich, wie überhaupt der Pat. einen gut entwickelten Panni-

Tabelle III.

Datum	Urinmenge spec. Gew.	Ges.-N	Purin-N	Koth-N	Nahrungs-N	Bemerkungen.
			Periode I.			
25. VI.	1840 1016	11,813	0,338	9,9 N = 1,65 N pro die.	64,2	Beide Grosszehen und rechtes Knie befallen. 5 × 2,0 g Citarin. Körpergew. 75 kg.
26. VI.	2430 1016	19,970	0,367			Starke Schmerzen und Schwellung im linken Knie, 5 × 2,0 g Citarin.
27. VI.	2390 1011	13,719	0,345			Linkes Knie und linkes Fussgelenk befallen. 5 × 2 g Citarin.
28. VI.	1900 1020	16,120	0,266			Schmerzen im Abnehmen.
29. VI.	Verloren gegangen.				27,45	Schmerzen im Abnehmen.
30. VI.	1510 1015	12,346	0,207			Schmerzfrei. Körpergew. 74 kg.

Wegen des Ausfallens des 5. Tages ist nur eine Bilanzaufstellung der ersten 4 Tage möglich: N-Einnahme = 64,2. N-Ausgabe durch Urin = 61,6, durch Koth = 6,6. N-Bilanz = — 4,0.

Datum	Urinmenge / spec. Gew.	Ges.-N	Purin-N	Koth-N	Nahrungs-N	Bemerkungen.
				Periode II.		
1. VII.	1520 / 1015	14,725	0,196		13,65	Schmerzfrei, Nachts Schmerzen im l. Zeigefinger, l. Handgelenk und l. Knie. 20 Tropf. Tct. Colchici. 5 × 2,0 g Citarin.
2. VII.	1450 / 1018	12,383	0,221		17,0	
3. VII.	2000 / 1015	14,890	0,252	8,6 g N	17,3	Schmerzen im l. Handgelenk und l. Knie, 20 Tropf. Tct. Colchici. 5 × 2,0 g Citarin.
4. VII.	1750 / 1017	13,720	0,222		17,3	Schmerzen geringer.
5. VII.	1770 / 1015	12,886	0,217		14,0	Wenig Schmerzen (r. Fussgelenk). Körpergew. = 74,6.

N-Einnahme = 79,25, N-Ausgabe durch Urin = 68,6, durch Koth = 8,6 g.
N-Bilanz = + 2,05.

Datum	Urinmenge / spec. Gew.	Ges.-N	Purin-N	Koth-N	Nahrungs-N	Bemerkungen.
				Periode III.		
6. VII.	2000 / 1020	Fehlt.		—	16,4	Schmerzfrei.
7. VII.	1600 / 1016	12,992	0,206	—	17,6	Schmerzfrei.
8. VII.	1230 / 1020	12,292	0,172	—	16,0	Ziemlich schmerzfrei.
9. VII.	2050 / 1015	14,25	0,210	—	17,9	Ziemlich schmerzfrei.
10. VII	1960 / 1015	13,775	0,192	—	15,4	Schmerzfrei.

Datum	Urinmenge / spec. Gew.	Ges.-N	Purin-N	Koth-N	Nahrungs-N	Bemerkungen.
				Periode IV.		
11. VII.	1900 / 1023	11,332	0,214		15,8	Schmerzfrei.
12 VII.	2130 / 1012	12,524	0,239		14,4	L. Hand- u. l. Fussgelenk schmerzhaft. 20 Tropf. Tct. Colchici.
13. VII.	1600 / 1017	13,619	0,190		14,9	L. Hand- u. l. Fussgel. schmerzhaft. 20 Tropf. Tct. Colchici.
14. VII.	1370 / 1015	11,124	0,182	12,6	14,0	Linkes Handgelenk noch befallen. 5 × 2,0 g Citarin, 20 Tropf. Tct. Colchici.
15. VII.	1880 / 1015	13,406	0,197		16,0	Fast schmerzfrei. Körpergew. 75,0. 5 × 2,0 g Citarin, 20 Tropf. Tct. Colchici.
16. VII.	1660 / 1018	13,994	0,198		13,4	Schmerzen im rechten Knie. 20 Tropf. Tct. Colchici.
17. VII.	1420 / 1019	11,212	0,165		13,4	Schmerzen im rechten Knie. 20 Tropf. Tct. Colchici.

N-Einnahme = 101,9, N-Ausgabe durch Urin = 87,2, durch den Koth = 12,6.
N-Bilanz = + 2,1.

18. VII., 19. VII., 20. VII. endogene Purinwerthe: 0,151 : 0,164 : 0,176 N.

culus adiposus besitzt. Leber, Milz, Nieren ohne Befund. Im Urin kein Albumen, dagegen im Urinsediment einige hyaline Cylinder.

Der Pat. wurde sofort einem Stoffwechselversuch unterzogen, wobei die Nahrung quantitativ eingestellt wurde.

Die Kost bestand mit geringen Variationen der Quantität aus $1^1/_2$—2 l Milch,

4 Rundstücken, 50 g Butter, 2 Eiern, 3/4 l Suppe, 200 g Gemüse, 200 g Kartoffeln, 100 g Compot, ca. 2300—3000 Cal. i. e. ca. 30—40 Cal. pro Kilo Körpergewicht.

In der Nacht zum 24. VI. stellte sich wieder ein ausserordentlich heftiger Gichtanfall ein. Die Schmerzen zogen von der rechten kleinen Zehe über den gerötheten, geschwollenen und sich sehr heiss anfühlenden Fussrücken in das Fussgelenk hinein. Die Sehnenscheiden am Fussrücken sind sehr schmerzhaft. Die Metatarsophalangealgelenke der 4. und 5. rechten Zehen sind gleichfalls schmerzhaft und geschwollen. Der Tophus auf der rechten Patella ist ebenfalls schmerzhaft, auch auf der linken Patella zeigt sich ein kleiner kirschkerngrosser Tophus, der auf Druck sehr empfindlich ist, ferner ist ein nicht schmerzender kirschgrosser Tophus an der Innenseite des Metatarsophalangealgelenkes der linken Grosszehe zu bemerken.

Dieser Gichtanfall — die Körpertemperaturen blieben stets normal — erstreckt sich etwa bis zum 30. VI. Am 2. VII. bis 4. VII. tritt nur eine unwesentliche Exacerbation auf, dann folgt eine längere Pause; schliesslich treten in der Zeit vom 12. VII. bis 17. VII. noch leichtere Schmerzattaquen ein, seit dieser Zeit bleibt Pat. bis zum Tage seiner Entlassung am 13. VIII. ziemlich frei.

No. IV. H. S., 53jähriger Schlächter.

Diagnose: Arthritis urica (typische Anfällen, aufgenommen am 6. VI. 05).

Tabelle IV.

Datum	Urinmenge	Spec. Gew.	Gesammt-N	Purin-N	Bemerkungen
					I. Periode.
9. VI.	1900	1011	16,349	0,173	Schmerzfrei. Körpergew. 60 kg
10. VI.	1470	1011	9,056	0,144	Schmerzfrei
11. VI.	1630	1011	10,269	0,144	Schmerzfrei
12. VI.	1800	1007	10,08	0,124	Schmerzfrei
13. VI.	1720	1010	9,89	0,149	Schmerzfrei. Körpergew. 61 kg
14. VI.	1750	1010	9,8	0,093	Schmerzfrei
					II. Periode.
15. VI.	1600	1010	9,856	0,112	16 g Citarin
16. VI.	1200	1011	8,602	0,104	Schmerzfrei
17. VI.	1580	1010	11,690	0,139	Schmerzfrei
18. VI.	1670	1010	9,878	0,164	Schmerzfrei
19. VI.	1400	1010	9,094	0,154	Anfall in der l. Grosszehe. 20 Tropf. Tct. Colchici. Körpergew. 61,500 kg
20. VI.	1440	1011	9,878	0,185	Anfall in der l. Grosszehe
21. VI.	1700	1011	11,662	0,233	L. Fussrücken und Fussgelenk befallen. 10 g Citarin. Temp. 38,2
22. VI.	1300	1013	11,540	0,215	L. und r. Fussgelenk befallen, desgl. r. Knie. 20 Tropfen Tct. Colchici. Temp. 38,5
23. VI.	1800	1012	12,230	0,185	L. Fuss noch stark geschwollen. 40 Tropfen Tct. Colchici. Temp. 38,2
24. VI.	1220	1013	11,410	0,179	L. Fuss noch stark geschwollen. 20 Tropfen Tct. Colchici. Temp. 37,6
N-Einnahme = 120,00, N-Ausgabe durch Koth = 12,62, durch Urin = 105,84. N-Bilanz = + 1,54.					
25. VI.	1400	1013	14,504	0,190	Abklingen des Anfalles. Temperatur normal
26. VI.	1620	1010	15,876	0,162	Schmerzfrei. Temp. normal. Körpergew. 61,20 kg
27. VI.	1370	1013	—	0,160	Schmerzfrei
28. VI.	1300	1012	—	0,149	Schmerzfrei
29. VI.	1510	1011	—	0,153	Schmerzfrei
30. VI.	1540	1012	—	0,178	Schmerzfrei
1. VII.	1540	1013	—	0,181	Schmerzfrei. 150 g Rindfleisch
2. VII.	1550	1013	—	0,189	150 g Rindfleisch

Seitdem ohne Anfall geblieben.

Leidet seit 6 Jahren an Gicht. Frühere Anfälle meist in den Zehen und Fussgelenken; im vorigen Jahre haben sich die Anfälle auch auf das rechte Hand- und Ellbogengelenk geschlagen. Vorletzter Anfall im Februar 1905. Letzter Anfall begann am 4. VI. 05, vor Allem in beiden Händen, dann im linken Knie. Hereditär keine Stoffwechselanomalien in seiner Familie.

Am 9. VI. ist der Anfall bereits abgeklungen.

Pat. ist mittelgross und kräftig gebaut. Gut entwickelte aber schlaffe Musculatur. Mässiges Fettpolster. Am Helix der linken Ohrmuschel ein kleiner Tophus, dessen Inhalt die Murexidprobe giebt. Am Anthelix, sowie auf der Rückseite der rechten Ohrmuschel finden sich gleichfalls 2 kleine erbsengrosse Tophi.

Das Mittelgelenk des linken III. Fingers spindelförmig, Haut leicht ödematös, desgleichen das Mittelgelenk der rechten V. Fingers geschwollen, die Haut darüber geröthet.

Innere Organe ohne Befund. Am Herzen (keine Verbreiterung) II. Aortenton klingend. Im Urin Spuren Albumen, keine Cylinder.

Vom 9. VI. bekommt Pat. folgende gleichmässige Kost pro die = 1 l Milch, 2 Eier, 500 g Weissbrod, 100 g Butter, 200 g Gemüse, 200 g Gompot, 1 Flasche Wildunger = ca. 12 g N und ca. 34 Cal. pro Kilo Körpergewicht.

In der Zeit vom 19. VI. bis 25. VI. wurde ein Anfall beobachtet.

No. V. F. T., 51 jährige Weinhändlersfrau aus Warschau. Tag der Aufnahme 24. III. 1905.

Diagnose: Arthritis urica chronica (leichter Anfall).

Anamnese: Vor 6 Jahren erster typischer Gichtanfall. Seitdem jährliche Wiederkehr der Anfälle. Da hauptsächlich die Füsse heimgesucht wurden, ist ihr in den letzten Jahren das Gehen sehr schwer geworden.

Tabelle V.

Datum	Urinmenge	Spec. Gew.	N	Purin-N	Einnahme N	Bemerkungen
25. III.	1950	1018	14,578	0,21	10,7	Schmerzfrei; Körpergew. am 24. III. 74,3 kg
26. III.	2900	1009	6,496	0,18	10,7	
27. III.	2000	1012	8,960	0,176	10,7	
28. III.	2640	1006	8,100	0,177	10,7	Körpergew. 75,3 kg
29. III.	1900	1008	10,282	0,160	10,7	10 g Citarin
30. III.	1500	1013	8,568	0,172	10,0	"
31. III.	1880	1011	7,371	0,168	10,0	"
1. IV.	2340	1013	8,973	0,136	10,0	
2. IV.	1850	1007	7,532	0,104	10,0	
N-Einnahme = 93,5. N-Ausgabe durch Koth = 7,046. N-Ausgabe durch Urin = 80,860. N-Bilanz = +5,594.						
3. IV.	2520	1010	7,801	0,194	9,9	Anfall im IV. linken Metacarpophalangealgelenk
4. IV.	2180	1008	8,756	0,224		Anfall im IV. linken Metacarpophalangealgelenk. Körpergew. 75,1 kg
5. IV.	1950	1009	9,823	0,218		Abklingen des Anfalles
6. IV.	1940	1010	10,624	0,213		

Einige Wochen vor ihrer Einlieferung war sie bereits auf täglich 2 g Citarin, purinfreie Kost und Vichybrunnentrinken eingestellt. Vor 14 Tagen heftiger Anfall in der rechten Hand, nachdem sie tags zuvor reichlich Kalbs-Thymus gegessen und einen Spaziergang in kaltem, stürmischem Regenwetter gemacht hatte, wobei die rechte Hand entblösst der kalten Witterung durch Schirmhalten ausgesetzt wurde.

Hereditär: Mutter an Gicht erkrankt. Potus in Wein zwar negirt, aber sehr wahrscheinlich.

Status praesens: 24. III. Kleine, fette Frau. Haut sehr succulent. Innere Organe ohne Befund. Im Urin zeitweilig Spuren Albumen, ab und zu einige hyaline Cylinder.

Kleiner erbsengrosser Tophus in der Hohlhand an dem distalen Köpfchen des IV. linken Motacarpus. Das Mittelgelenk des 4. linken Fingers ist spindelig (Heberden'sches Gelenk). Die Haut über dem Metacarpophalangealgelenk des 2. rechten Fingers ist geschwollen, geröthet, das Gelenk bei Bewegungen schmerzhaft. Am 4. linken Rippenknorpel, nahe dem Sternum, kleiner erbsengrosser Tophus. Keine Temperatursteigerungen während der ganzen Dauer der Beobachtung.

Vom 24. III. erhielt Pat. folgende Kost: 1500 ccm Vollmilch, 200 g Weissbrod, 50 g Butter, 2 Eier, 4 Citronen, 2000 ccm Vichy-Wasser und 5 g Kochsalz. Ca. 2000 Cal. oder ca. 27 Cal. pro Kilo Körpergewicht.

Tabelle VI.

Datum	Somatischer Befund	Temperatur	24 stündige Urinmenge / spec. Gew.	24 stündiger Gesammt-N	24 stündiger Purin-N	Koth-N	Medikamente	Einnahme-N	Bemerkungen.
29. IV. 1905	Anfall in d. l. Grosszehe u. linken Fuss	38,3	1100 / 1024	13,706	0,234	—	—	13,65	Körpergew. 67 kg.
30. IV.	Linkes Handgelenk geröthet, geschwollen	38,9	1100 / 1022	14,722	0,265		20 Tropf. Tct. Colch.	13,65	
1. V.	Rechtes Fuss- und linkes Kniegelenk	39,2	1700 / 1012	13,244	0,271		do.	13,65	I. Kothperiode Bilanz = —13,255
2. V.	Beschwerden gering	39,2	1120 / 1015	11,803	0,321		do.	13,65	N-Einnahme 81,25 N-Ausgabe
3. V.	Rechtes Handgelenk geschwollen, schmerzhaft	39,6	1000 / 1025	17,192	0,280	7,64	do.	13,00	Urin = 86,865 Koth = 7,64 —13,255
4. V.	Ziemlich schmerzfrei	38,5	900 / 1023	14,364	0,270		do.	13,65	
5. V.	Linkes Knie u. rechte Hüfte afficirt	38,8	1000 / 1027	15,54	0,248		do.	13,65	Schwitzbad.
6. V.	Sehr heftige Schmerzen in beiden Kniegelenken	39,5	1000 / 1024	15,54	0,294	—	do.	9,25	Schwitzbad.
7. V.	Schmerzen in beiden Schultergelenken	40,0	1000 / 1016	13,86	0,282	—	5 × 2,0 g Citarin	9,3	Schwitzbad.
8. V.	Schmerzen in beiden Schultergelenken	39,6	930 / 1024	18,749	0,326	—	do.	10,0	Schwitzbad.
9. V.	Rechte Hüfte schmerzhaft	39,9	1040 / 1022	19,510	0,308	—	do.	12,0	Schwitzbad.
10. V.	In beiden Hüften starke Schmerzen	39,6	1110 / 1020	fehlt	fehlt	—	—	11,25	Schwitzbad.
11. V.	In beiden Hüften starke Schmerzen	38,8	1150 / 1017	fehlt	0,242	-	2 g Aspirin	11,30	
12. V.	Linke Schulter, sonst schmerzfrei	37,5	1100 / 1017	11,112	0,185	—	do.	11,25	
13. V.	Schmerzfrei	normal	1600 / 1010	8,96	0,134	—	do.	11,25	
14. V.	Schmerzfrei: bleibt dauernd schmerzfrei	normal	2100 / 1010	11,012	0,176	—	do.	11,30	Körpergew. 63 kg.

No. VI. J. Th., 46jähriger Gipsarbeiter. Aufgenommen am 27. IV. 1905.

Diagnose: Arthritis urica (polyarticuläre Form).

Anamnese: Zuerst am 10. September 1904 mit stechenden und reissenden Schmerzen im linken Fussgelenk Nachts erkrankt; das Gelenk war geschwollen, die Haut darüber geröthet und heiss. Seit dieser Zeit stellten sich ähnliche Schmerzanfälle — die immer einige Tage anhielten — in kürzeren oder längeren Zwischenräumen häufig ein. Am meisten waren die Fuss- und Handgelenke befallen, verschont dagegen die grossen Gelenke. Zweimal soll die linke Grosszehe brennend heiss und geschwollen gewesen sein. Seit 10. IX. 1904 bis jetzt (27. IV. 1905) hat er mit etwa 10wöchentlichen Unterbrechungen stets Gelenkschmerzen gehabt. Mit Salicyl bisher erfolglos behandelt. Keine Heredität.

Status praesens (27. IV. 1905): Ueber mittelgrosser Pat. ist in reducirtem Ernährungszustande. Die Muskulatur mässig entwickelt, schlaff, das Fettpolster mässig; die Haut lässt sich leicht an Rumpf und Extremitäten in grösseren Falten abheben. Hautfarbe blass. Hämoglobingehalt nach Sahli 85 pCt. Drüsen nur in den Inguinen palpabel. Keine Narben. Ohrmuschel frei von Tophi. An den kleinen Extremitätenknochen keine Tophi oder Heberden'sche Knoten. Die Schienbeinkanten sind glatt. Linksseitiger Hallux valgus. Am linken Fussgelenk ist die Haut stark geschwollen, geröthet und fühlt sich heiss an. Die Hautröthung und Schwellung zeigt sich auch noch über den Fussrücken bis zum innern Fussrand hin. Auch das rechte Handgelenk ist verbreitert, die Haut geschwollen, geröthet. Bewegungsversuch schmerzhaft. Die übrigen Gelenke frei. Innere Organe ohne Befund. Im Urin Spuren Albumen. Keine Formelemente.

Pat. bekam eine purinfreie Kost von folgender Zusammensetzung: $1^1/_2$ l Vollmilch, 200 g Feinbrod, 200 g Gemüse, 50 g Butter, 2 Eier, 200 g Compott, insgesammt ca. 13,65 g N und ca. 2300 Cal., ca. 34 Cal. pro Kilo Körpergewicht.

Vom 6. V. an blieb die Kost zwar purinfrei, doch wurde die Quantität dem Belieben des Patienten anheimgestellt.

No. VII. G. H., 45jähriger Kaufmann. Aufgenommen: 23. IX. 1904.

Diagnose: „Arthritis urica" (polyarticuläre Form).

Tabelle VII.

Datum	Urinmenge	Spec. Gew.	Urin-N	Purin-N	Bemerkungen
16. X.	1090	1012	17,472	0,262	Rechtes Knie schmerzhaft. Temp. 38,4. Körpergewicht 78,2 g
17. X.	1156	1020	20,35	0,32	Schmerzfrei. Temp. 38,5
18. X.	950	1021	15,56	0,276	„ „ 38,4
19. X.	1000	1021	20,60	0,310	Gegen Morgen Anfall im l. Hand- u. Daumen-Metacarpalgelenk. Temp. 38,9
20. X.	1230	1021	20,517	0,314	Ziemlich schmerzfrei. Temp. 38,2
21. X.	1350	1021	18,866	0,336	L. Handgelenk schmerzhaft u. befall. Temp. 38,5
22. X.	1220	1017	17,37	0,30	„ „ 38,6
23. X.	1450	1018	19,650	0,312	„ „ 38,4
24. X.	1250	1019	16,28	0,32	„ „ 38,5
25. X.	1490	1020	17,69	0,27	5 × 2 g Citarin. Körpergew. 77,5 kg. Temp. 38,5
26. X.	1500	1018	18,53	0,29	L. Hand- u. Ellbogengelenk befallen. „ 38,3
27. X.	1220	1020	17,48	0,283	„ „ 37,8
28. X.	1250	1017	17,82	0,264	„ „ 38,4
29. X.	1200	1017	17,96	0,321	„ „ 38,5
30. X.	1050	1018	16,43	0,294	„ „ 38,5
31. X.	1420	1015	18,64	0,26	Ziemlich schmerzfrei. Temp. 38,2
1. XI.	1060	1018	16,73	0,23	„ „ 37,3
2. XI.	1130	1016	15,92	0,19	Körpergew. 77,1 kg. Von da ab normal

Erster typischer Gichtanfall in der Grosszehe 1899. Seitdem fast jährliche Wiederkehr der Anfälle. Keine Heredität.

Wird auf die psychiatrische Abtheilung im Erregungszustand eingeliefert. Am 6. X. typischer Gichtanfall in der linken Grosszehe, seitdem dauernd Schmerzen, bald im Knie, bald Fuss und Handgelenken.

15. X. Mittelgrosser, kräftig gebauter Patient, gut entwickelte Musculatur, reichliches Fettpolster. Innere Organe ohne Befund. Rechtes Kniegelenk geschwollen, heiss, geröthet, schmerzhaft. Im rechten Kniegelenk feines Knirschen fühlbar. Rechtes Grosszehengelenk ankylosirt. An der linken Grosszehe dorsal ein haselnussgrosser Tophus fühlbar, auf Druck schmerzhaft.

Vom 16. X. wird Pat. auf folgende purinfreie Kost eingestellt: 1000 g Milch, 100 g Butter, 300 g Feinbrod, 500 g Mehlsuppe, 50 g Plasmon, 100 g Kartoffelmus, 100 g Gemüse, 4 Eier, 100 g Compott = ca. 3000 Calorien (pro Kilo Körpergewicht = ca. 38 Calorieen und ca. 19,4 g N).

No. VIII. 41jähriger Cigarrenarbeiter T. Aufgenommen am 6. IV. 1904.

Tabelle VIII.

Datum	Urinmenge	Spez. Gew.	Ges. N	Purin-N	Bemerkungen.
16. IV.	1600	1020	16,35	0,162	Schmerzfrei.
17. IV.	950	1025	15,135	0,174	
18. IV.	870	1025	12,701	0,152	Körpergewicht 88 kg.
19. IV.	1050	1024	13,182	0,168	
20. IV.	1380	1026	10,046	0,174	Kothperiode.
21. IV.	1140	1023	15,950	0,148	Kothperiode.
22. IV.	1500	1021	13,440	0,160	Kothperiode. 2 g Citarin.
23. IV.	1370	1022	14,193	0,168	Kothperiode. 4 „ „
24. IV.	1240	1022	12,152	0,167	Kothperiode. 6 „ „
25. IV.	1200	1023	13,440	0,160	Körpergewicht 89 kg.

N-Einnahme = 105,35, N-Ausgabe durch Koth = 7,74, durch Urin = 92,403, N-Bilanz = + 5,2.

Datum	Urinmenge	Spez. Gew.	Ges. N	Purin-N	Bemerkungen.
26. IV.	1300	1023	15,652	0,208	Zur Nahrung 200 g Kalbsthymus.
27. IV.	1260	1023	16,289	0,272	200 g Kalbsthymus.
28. IV.	1340	1020	14,772	0,268	
29. IV.	1420	1021	13,62	0,199	
30. IV.	1360	1023	14,8	0,161	
31. IV.	1480	1022	13,62	0,160	

Diagnose: Arthritis urica nach dem Anfalle, periproktitischer Abscess.

Mütterlicherseits leiden viele Verwandte an Fettsucht, sonst keine Stoffwechselanomalieen in der Familie. Seit 5 Jahren gichtleidend. Die Gichtanfälle treten meist um die Frühjahrs- und Herbstzeit auf und haben von Jahr zu Jahr an Häufigkeit zugenommen. Die Anfälle pflegen die unteren Extremitäten zu bevorzugen. Letzter Anfall (Knie, rechte Grosszehe und Fussgelenk) am 5. IV. 1904, d. h. einen Tag vor seiner Einlieferung in das Krankenhaus. Wegen eines periproktitischen Abscesses muss der Pat. auf die chirurgische Abtheilung verlegt werden. Am 14. IV. auf die innere

Station zurückverlegt, ist er nun anfallsfrei und bleibt es bis zum Tage seiner Entlassung am 1. V. 1904.

Pat. ist mittelgross, blühend aussehend und sehr fett. Musculatur gut entwickelt. Nirgends Tophi. Kein Knirschen in den Kniegelenken. Innere Organe ohne Befund. Im Urin Spuren Albumen. Keine Formelemente. Pat. blieb ohne Temperatursteigerung während der Dauer seiner Beobachtung.

Pat. wurde vom 6. IV. an purinfrei eingestellt; vom 14. IV. an bekommt er folgende purinfreie Diät: $1^1/_2$ l Milch, 2 Eier, 400 g Weissbrod, 1 Flasche Wildunger, 100 g Gemüse, 100 g Butter, mit zusammen 15,05 g N und rund 2600—2700 Cal. oder rund 30 Cal. pro Kilo Körpergewicht.

XLII.

Klinische Eiweissuntersuchungen.

Von

Emil Abderhalden.

Mit den Fortschritten der Eiweisschemie sind auch der klinischen Forschung neue Fragestellungen erwachsen. Man begnügte sich schon längst nicht mehr mit dem einfachen Nachweis von „Eiweiss“, sei es im Harn. sei es in Exsudaten und Transsudaten etc., sondern man suchte das nachgewiesene Eiweiss nach bestimmten Reactionen (Fällungsgrenzen, Koagulationstemperatur etc.) in gewisse Gruppen bekannter Eiweissarten unterzubringen. Viele Nebenumstände mussten störend eingreifen. Der Umstand, dass der Kliniker keine „reinen“ Eiweisskörper zur Untersuchung hat, sondern in sehr variablen Lösungsmitteln (Urin etc.) gelöstes Eiweiss, erschwert vergleichende Studien ausserordentlich. Wie sehr z. B. die Koagulationstemperatur des Bence Jones'schen Eiweisskörpers je nach der Reaction des Harns schwankt, ist neuerdings[1]) gezeigt worden. Auch die übrigen Eigenschaften werden durch die Art und Zusammensetzung des Lösungsmittels stark beeinflusst. Man müsste somit verlangen, dass der genaueren Untersuchung eines Eiweisskörpers stets dessen Isolirung voranginge. Nur dann kann man vergleichbare Untersuchungen ausführen, wenn man unter absolut gleichen Bedingungen arbeitet. Diese Forderung ist ausserordentlich schwer erfüllbar, denn die meisten Eiweisskörper werden schon durch geringe Eingriffe rasch denaturirt, d. h. in ihren Eigenschaften total verändert. Auch würde eine genaue Kenntniss der einzelnen Reactionen, wie Fällungsgrenze mit Ammonsulfat etc., unsere Einsicht in die Art der vorliegenden Eiweissarten kaum fördern. Es muss vielmehr unser Bestreben sein, auch in die klinische Eiweissforschung die rein chemischen Untersuchungsmethoden hineinzutragen. Auch sie muss unbedingt mit dem Bestreben der Neuzeit, die Eiweisskörper ihrem Aufbau an Aminosäuren nach zu charakterisiren, Rechnung tragen. Nun besitzen wir leider immer noch keine Methode zur quantitativen Bestimmung aller bekannten Spaltproducte des Eiweisses, und diejenige Methode, die uns wohl vergleichbare relative

1) E. Abderhalden und O. Rostoski, Beitrag zur Kenntniss des Bence Jones'schen Eiweisskörpers. Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. 46. S. 125. 1905.

Werthe liefert, die von E. Fischer eingeführte Veresterung der Aminosäuren und der Trennung der Aminosäureester durch fractionirte Destillation, ist in der Klinik vorläufig kaum anwendbar. Hingegen sind wir wohl im Stande, wenigstens einzelne Aminosäuren quantitativ zu bestimmen, so das Tyrosin und die Glutaminsäure. Qualitativ lassen sich sehr leicht nachweisen und charakterisiren Tryptophan, Cystin, Glykokoll. Die Bestimmung der beiden Aminosäuren Tyrosin und der Glutaminsäure ermöglicht es uns, einzelne Eiweisskörper zu charakterisiren und zu vergleichen. Natürlich müssen die Zahlen auf aschefreies Eiweiss berechnet sein. Derartige Untersuchungen müssen unbedingt zu neuen Fragestellungen führen und uns in letzter Linie Aufschluss über die Herkunft der einzelnen Eiweissarten geben. Es ist nicht ausgeschlossen und sogar wahrscheinlich, dass auch in diagnostischer Hinsicht durch systematische Untersuchungen in manchen Fällen Klarheit geschaffen wird. Es wäre wichtig, zu wissen, ob bei den verschiedenen Nephritis-Arten dieselben Eiweisskörper im Urin erscheinen. Ebenso werthvoll wäre ein exacter Aufschluss über das Wesen des in Transsudaten und Exsudaten vorhandenen Eiweisses. Mancher werthvolle Aufschluss würde auch über den „Zustand“ des aufgefundenen Eiweisses gewonnen. Es ist erwiesen, dass bestimmte Gruppen aus dem Eiweissmolekül rascher abgespalten werden als andere[1]), so z. B. Tyrosin, Tryptophan, Cystin. Das Fehlen dieser Gruppen wäre ein Fingerzeig dafür, dass bereits abgebautes Eiweiss vorliegt.

Schliesslich sei auch noch auf die grosse Wichtigkeit des Nachweises von einfachen Spaltproducten des Eiweisses, von Aminosäuren im Harn[2]), in Ex- und Transsudaten hingewiesen. Die Pathologie hat der Physiologie in allen Stoffwechselfragen die werthvollsten Winke gegeben, ja, zum Theil die Führung übernommen. Sicher wird uns ein rationeller Ausbau der klinischen Eiweissforschung einen Einblick in die feineren Details des Eiweissstoffwechsels geben.

Der Nachweis freier Aminosäuren erfolgt am besten, wo immer möglich, durch directe Krystallisation. Am vortheilhaftesten wird vorher die betreffende Flüssigkeit mit Phosphorwolframsäure gefällt, und aus dem Filtrat der Ueberschuss mit Baryt entfernt. Der überschüssige Baryt wird nun genau mit Schwefelsäure gefällt, und das Filtrat auf Aminosäuren verarbeitet. Es muss hervorgehoben werden, dass die Phosphorwolframsäure in jedem Einzelfalle genau mit Hülfe bestimmter

---

1) E. Abderhalden und Béla Reinbold, Der Abbau des Edestins aus Baumwollsamen durch Pankreassaft. Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. 44. S. 284. 1905 und Bd. 46. S. 159. 1905.

2) Emil Abderhalden und Peter Bergell, Ueber das Auftreten von Monoaminosäuren im Harn von Kaninchen nach Phosphorvergiftung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 39. S. 464. 1903. — Emil Abderhalden und Lewellys F. Barker, Der Nachweis von Aminosäuren im Harne. Ebenda. Bd. 42. S. 524. 1904. — Emil Abderhalden, Abbau und Aufbau der Eiweisskörper im thierischen Organismus. Ebenda. Bd. 44. S. 17. 1905. — Emil Abderhalden und Alfred Schittenhelm, Ausscheidung von Tyrosin und Leucin in einem Falle von Cystinurie. Ebenda. Bd. 45. S. 468. 1905.

Lösungen von Aminosäuren und namentlich von Gemischen solcher auf ihr Fällungsvermögen geprüft werden muss, denn die einzelnen Präparate verhalten sich sehr verschieden und fällen zum Theil Monaminosäuren schon aus grosser Verdünnung aus! Am rationellsten ist es, in einer Probe des oben genannten Filtrats direct durch Einengen die Monaminosäuren zur Abscheidung zu bringen. Durch vorsichtige, fractionirte Krystallisation, durch Bildung von Kupfersalzen etc. gelingt es oft, direct reine Verbindungen zu erhalten. Niemals darf man eine Diagnose aus dem Aussehen und Verhalten der isolirten Producte allein ziehen! Selbst die Elementaranalyse einer einzigen Fraction giebt keine Sicherheit. In allen Fällen ist die mehrfach umkrystallisirte Verbindung in möglichst vielen Fractionen zu untersuchen. Die Aminosäuren haben die Eigenschaft, in Gemischen leicht Mischkrystalle zu bilden, die zu groben Täuschungen Anlass geben können. Gelingt der directe Nachweis nicht, so müssen Derivate [mit β-Naphthalinsulfochlorid[1]), Phenylisocyanat etc.] gebildet werden. Es muss gegenüber einigen Darstellungen hervorgehoben werden, dass die Isolirung mit β-Naphthalinsulfochlorid durchaus keine quantitative Methode ist. Sobald Gemische von Aminosäuren vorliegen, treten Schwierigkeiten in der Trennung der einzelnen Derivate auf. Namentlich gewarnt werden muss vor der Verwechslung des sich leicht bildenden β-Naphthalinsulfamids [vergl. Clève, Sur le sulfonaphtalide. Bull. de la soc. chim. Bd. 25. p. 256. 1876. — β-Naphtalinsulfamid bildet feine Blättchen, die bei 217° (corr.) schmelzen] mit Derivaten der Aminosäuren. Ohne genaue Analyse sind schon aus diesem Grunde Angaben über das Vorkommen von Aminosäuren auf die blosse Bildung von Krystallen nach der Ausführung der β-Naphtalinsulforeaction hin, nicht als begründet genug zu betrachten.

Sehr leicht und rasch auszuführen sind Tyrosin- und Glutaminsäurebestimmungen. Der bei 100° bis zur Gewichtsconstanz (d. h., es genügt eine aliquote Menge der ganzen Menge zu trocknen) getrocknete Eiweisskörper von bekanntem Aschegehalt wird durch 16stündiges Kochen mit 25procentiger Schwefelsäure (5—6fache Menge) am Rückflusskühler hydrolisirt. 50—100 g, ja sogar 25 g Eiweiss genügen zur Untersuchung. Die noch heisse Flüssigkeit wird nach dem Verdünnen mit Wasser ($^1/_2$ Volumen) nun mit viel Thierkohle durchgekocht, filtrirt und die Thierkohle gründlich ausgekocht. Im Filtrat der Thierkohle plus dem gesammelten Auskochwasser wird nun die Schwefelsäure quantitativ mit Baryt gefällt. Diese Procedur ist sehr rasch erledigt, wenn man den Gehalt der verwendeten Schwefelsäure kennt. Man berechnet dann das Barythydrat (reinen, umkrystallisirten, kein Carbonat enthaltenden Baryt) möglichst genau, und entfernt schliesslich nach Reagenzglas- oder Uhrglasproben den letzten geringen Ueberschuss an Schwefelsäure oder eventuell an Baryt. Der Baryumsulfat-Niederschlag wird abgesaugt, scharf abgepresst (am besten unter einer hydraulischen Presse) und dann im Kolben solange mit heissem Wasser ausgekocht, bis das Filtrat auf Millon's

1) Vergl. E. Fischer und P. Bergell, Ueber die β-Naphthalinsulfoderivate der Aminosäuren. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. Jahrg. 35. S. 3783. 1902.

Reagenz nicht mehr reagirt. Nun wird das ursprüngliche Filtrat von Baryumsulfat mit den Waschwässern vereinigt.

Sehr vortheilhaft, aber etwas complicirter ist es, die ursprüngliche schwefelsaure Hydrolysenflüssigkeit direct solange mit Wasser zu verdünnen, bis sie nur noch einen Gehalt von etwa 5 pCt. Schwefelsäure hat und nun die ganze Flüssigkeit mit Phosphorwolframsäure zu fällen. Dann wird im Filtrat der Ueberschuss an Phosphorwolframsäure mit Baryt, und das überschüssige Baryt mit Schwefelsäure quantitativ gefällt. Auch hier müssen alle Niederschläge gut ausgekocht und ausgewaschen werden. Die nun erhaltene schwefelsäure- und barytfreie Flüssigkeit wird nun so stark eingeengt, bis schon in der Wärme Krystallisation eintritt, die sich dann beim Abkühlen stark vermehrt. Im zuletzt geschilderten Falle erhält man sofort völlig reines Tyrosin, im ersteren enthält die Krystallisation event. noch durch Phosphorwolframsäure fällbare Producte[1]) und muss durch Lösen in 5 proc. Schwefelsäure und Fällung durch diese gereinigt werden.

Ist die Lösung gut entfärbt und das Einengen nicht zu weit getrieben worden, so gelingt es mit Leichtigkeit alles Tyrosin zur Abscheidung zu bringen. Diesen Punkt erkennt man daran, dass das Filtrat der letzten Krystallisation keine oder doch nur eine schwache Reaction mit Millon's Reagens giebt. Bei an Glutaminsäure reichen Proteinen ist auf deren etwaige Ausscheidung Rücksicht zu nehmen. Ihre geringsten Spuren sind leicht am Geschmack zu erkennen (sauer und zugleich etwas adstringirend).

Ist alles Tyrosin entfernt, so entfärbt man nötigenfalls die Mutterlauge nochmals durch gründliches Aufkochen mit Thierkohle und engt sie stärker ein. Nun leitet man bis zur Sättigung gasförmige Salzsäure ein, kühlt mit Eis event. mit einer Kältemischung ab und impft nun ein Kryställchen von Glutaminsäurechlorhydrat. Sehr bald erfolgt krystallinische Abscheidung, die nach 48 Stunden nicht mehr zunimmt. Sie lässt sich bei richtiger Ausführung des Versuches auf Colirtuch leicht abnutschen und scharf abpressen. Das Filtrat kann nochmals eingeengt und nochmals mit Salzsäure gesättigt werden. Gewöhnlich erfolgt nur noch eine geringe Abscheidung. Das erhaltene Glutaminsäurechlorhydrat wird über Kalk und Schwefelsäure getrocknet und kann direct als solches gewogen werden.

Die ganze Ausführung des Versuchs lässt sich rasch erledigen. Am besten wird man stets die zu vergleichenden Eiweisskörper neben einander verarbeiten, um ja in allen Fällen die Bedingungen gleich zu gestalten.

Hat man so Tyrosin und Glutaminsäure genau bestimmt, so kann man in der Mutterlauge des Glutaminsäurechlorhydrats noch weiterhin auf Glykokoll fahnden, indem man sie unter vermindertem Druck im Destillationskolben möglichst stark einengt, den Rückstand (Sirup) in etwa der dreifachen Menge absolutem Alkohol löst und nun bis zur

1) Emil Fischer und Emil Abderhalden: Notizen über Hydrolyse von Proteinstoffen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 42. S. 540. 1904.

Sättigung gasförmige, trockene Salzsäure einleitet und dadurch die Aminosäuren verestert. Engt man nun die alkoholische Lösung der Esterchlorhydrate der Aminosäuren unter vermindertem Druck und einer 40° nicht übersteigenden Temperatur ein, so kann man durch Einimpfen eines Kryställchens von Glykokollesterchlorhydrat und Stehenlassen in einer Kältemischung das Glykokoll als Esterchlorhydrat abscheiden. Es empfiehlt sich die Veresterung nochmals zu wiederholen, d. h. die alkoholische Lösung ganz einzudampfen, den Rückstand in absolutem Alkohol (gleiche Menge wie das erste Mal) aufzunehmen und wieder gasförmige, trockene Salzsäure einzuleiten.

Aus der Mutterlauge des Glykokollesterchlorhydrates kann man schliesslich noch die übrigen Aminosäuren gewinnen, indem man möglichst eindampft (immer unter vermindertem Druck und niederer Temperatur), dann den Rückstand in Aethylalkohol löst und nun in einem aliquoten Theil der auf ein bestimmtes Volumen gebrachten Flüssigkeit titrimetrisch genau den Salzsäuregehalt ermittelt. Nun fügt man zur ursprünglichen Lösung nach vorherigem Zusatz von Aether und Einstellen in eine Kältewirkung die genau berechnete Menge einer 2 proc. Natriumäthylatlösung hinzu und setzt so die Ester in Freiheit. Das gebildete Kochsalz kann nun durch weiteren Zusatz von Aether zum grössten Theil gefällt werden. Die alkoholisch-ätherische Lösung wird nun noch mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und dann der Aether abdestillirt. Die alkoholische Lösung der Ester wird jetzt der fractionirten Destillation unterworfen, und die Fractionen in bekannter oft geschilderter Weise verarbeitet (vergl. Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. 33, 36, 44. 45 u. 46).

Die letzteren Proceduren sind schon recht zeitraubend und verlangen auch viel Vorkenntnisse. Um einen Ueberblick über die Zusammensetzung verschiedenartiger Eiweissarten zu erhalten, genügt eine exacte Bestimmung von Tyrosin und Glutaminsäure vollkommen. Die erhaltenen Zahlen werden viel sicherere Anhaltspunkte geben als die bisher üblichen Unterscheidungsmethoden, die allzusehr von äusseren Umständen abhängen.

Schliesslich lässt sich auch ohne Schwierigkeiten der Nachweis von Cystin führen, indem eine Probe des Eiweisskörpers 6 Stunden am Rückflusskühler mit concentrirter Salzsäure gekocht wird. Die mit Wasser verdünnte Lösung wird nun energisch mit Thierkohle gekocht, filtrirt und jetzt so viel Natronlauge zugesetzt, dass die Reaction eben noch schwach sauer bleibt. Nach einigem Stehen fallen Tyrosin und Cystin aus. Dieses Rohproduct wird in 10 proc. Ammoniak heiss gelöst, stark abgekühlt und nun soviel Eisessig zugegeben, dass die Reaction noch alkalisch bleibt. Es fällt bald ein Niederschlag, der hauptsächlich aus Tyrosin besteht. Es wird abfiltrirt, und nun das Filtrat mit Eisessig übersättigt. Nun fällt das Cystin. Auch hier muss davor gewarnt werden, aus Bleireactionen irgendwelche Schlüsse zu ziehen. Das Cystin muss selbst isolirt und analysirt werden.

Endlich kann noch in einer besonderen Probe auf Tryptophan geprüft werden. Man kann einmal direct auf die genannte Aminosäure

prüfen und zwar wohl am besten mit dem von Neubauer-Rohde[1]) empfohlenen p-Dimethylaminobenzaldehyd (vgl. Vorschrift im Original S. 164), oder aber man verdaut 1—5 g des Eiweisspräparates mit Pankreassaft (die künstlichen Pankreatinpräparate dürfen nur unter gleichzeitiger Ansetzung eines Controlversuches mit dem „Ferment" allein ausgeführt werden, weil diese Producte selbst Tryptophanreaction geben können wegen ihres oft hohen Eiweissgehaltes) unter Zusatz von Toluol (5—10 Tage) und prüft dann das Verdauungsgemisch mit verdünntem Bromwasser oder fällt nach Hopkins und Cole das Tryptophan mit einer Lösung von Quecksilbersulfat in 5 proc. Lösung aus der auf einen Gehalt von 5 proc. Schwefelsäure gebrachten, filtrirten Verdauungsflüssigkeit und isolirt aus dem Quecksilberniederschlag das Tryptophan.

Auf diese Weise erhält man für jeden Befund von Eiweisskörpern ein ganz bestimmtes Bild. Es werden gewiss mit diesen Untersuchungsmethoden viel feinere Unterschiede bemerkbar werden und viele Eiweissarten, die bis jetzt als einheitlich aufgefasst worden sind, werden sich als recht verschieden erweisen.

Elementaranalysen von Eiweisskörpern sagen gar nichts aus. Es können natürlich zwei total verschieden zusammengesetzte Proteine dieselben procentischen Verhältnisse von C, H, N, O und S besitzen. Vorläufig darf auch kein grosser Werth auf einen Gehalt an Kohlehydraten und an Phosphor gelegt werden. Die Eiweisskörper haben die Eigenschaft, andere Verbindungen bei ihrer Darstellung mitzureissen. Dieser Umstand muss in besonders hohem Maasse bei der Darstellung von Proteïnen aus thierischen Flüssigkeiten und Organen beachtet werden.

Schlüsse aus der Raschheit der Hydrolyse eines Eiweisskörpers durch Pepsinsalzsäure resp. durch Pankreassaft dürfen gleichfalls nicht gezogen werden. Geringe Verunreinigungen resp. Beimengungen anderer Eiweissarten der aus Körperflüssigkeiten oder Organen gewonnenen Proteïne können Unterschiede vortäuschen, die in Wirklichkeit gar nicht vorhanden sind.

Hat man mit Hilfe der oben beschriebenen Methoden Unterschiede gefunden, dann wird man unter Verwendung physikalischer Hilfsmittel die Frage zu entscheiden suchen, ob ein sog. „einheitliches" Eiweiss vorliegt oder ein Gemisch. In der Entscheidung dieser Frage liegt vorläufig der wunde Punkt der Eiweisschemie. In keinem einzigen Fall, selbst dann nicht, wenn der Eiweisskörper „krystallisirt", können wir mit Sicherheit behaupten, eine einheitliche Verbindung vor uns zu haben. Wir können vorläufig die Eiweisskörper fast nur nach ihrer Herkunft und ihrer Darstellungsweise und einigen Reactionen (Löslichkeit etc.) charakterisiren. Selbstverständlich darf man aus kleinen Unterschieden im Tyrosin- oder Glutaminsäuregehalt keine Schlüsse ziehen, diese können durch die grössere Reinheit des einen Proteïns bedingt sein, wenn jedoch grössere Differenzen vorhanden sind oder

1) Erwin Rohde, Die Farbenreactionen der Eiweisskörper mit p-Dimethylaminobenzaldehyd und anderen aromatischen Aldehyden. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. **44**. S. 161. 1905.



z. B. Tyrosin oder Tryptophan oder Cystin ganz fehlen, dann ist man sicher berechtigt, das Vorhandensein verschiedenartiger Eiweisssubstanzen anzunehmen.

„Organeiweiss" unter normalen und pathologischen Verhältnissen zu untersuchen, hat viel Verlockendes für sich. Es ist ein reizvoller Gedanke, dem rein morphologischen Studium pathologischer Zellabartungen eine genauere Kenntniss der Lebensprocesse der veränderten Zelle an die Seite zu setzen, denn dass nicht äussere Structurverschiebungen das Wesen krankhafter Processe ausmachen, sondern ganz offenbar in erster Linie Veränderungen im gesammten Stoffwechsel der Zelle, ist ganz klar. So einleuchtend derartige Fragestellungen sind, und so erfolgreich deren Studium auch erscheinen mag, darf doch nie und nimmer vergessen werden, dass nur dann ein wahrer Fortschritt der Wissenschaften möglich ist, wenn die „Neubauten" auf sicherer Grundlage stehen und vor Allem auch die uns zur Verfügung stehenden Methoden dem Gedankenflug zu folgen vermögen. So lange wir fast nichts wissen über die verschiedenartigen Eiweisskörper der Organe und noch viel weniger einzelner Zellen, ist es ganz aussichtslos, Abartungen von Organ- oder Zelleiweiss unter verschiedenen Verhältnissen zu verfolgen, denn wir wissen in keinem Falle, ob z. B. eine Verminderung eines bestimmten „Organeiweisses" an bestimmten Aminosäuren zurückzuführen ist auf einen wirklich partiellen Abbau eines bestimmten „Eiweisses" oder aber, ob nicht einfach ein bestimmtes, an diesen betreffenden Aminosäuren besonders reiches Protein vollständig abgebaut worden ist und so die Verschiebung im Procentgehalt des „Organeiweisses" an einzelnen Aminosäuren erklärt wird. So lange nicht bestimmte, wohl charakterisirte Eiweissarten aus den Organen isolirt und dann unter verschiedenen Verhältnissen untersucht werden, kann nie von einem einwandsfreien Experimente gesprochen werden. Es fehlt noch eine Unsumme von Vorarbeit und von Vorkenntnissen, um jetzt schon eine „Pathologie des Eiweissstoffwechsels der Zellen" zu begründen.

LXIII.

Aus der II. med. Klinik zu Berlin.

Ueber protoplasmatische Körperchen in den Lymphdrüsen Syphilitischer[1]).

Von

Dr. **Paul Reckzeh,**
klin. Assistenten.

(Hierzu Tafel XX und 1 Fig. im Text.)

Die in neuester Zeit erfolgten Veröffentlichungen über Syphiliserreger haben das Interesse der Untersucher auf die Mikroskopie syphilitischer Gewebe gelenkt. Der Bericht von Schaudinn und Hoffmann[2]) über das Vorkommen von Spirochaeten in syphilitischen Krankheitsproducten hat die hier mitzutheilenden Untersuchungen, welche zunächst eine Nachuntersuchung der Schaudinn-Hoffmann'schen Befunde bezweckten, veranlasst.

Die von den genannten Autoren im syphilitischen Gewebe gefundene Spirochaete (Spirochaete pallida) unterscheidet sich von den zahlreichen, im Mund und an den Genitalien oberflächlich vorkommenden Spirochaeten (Spirochaete refringens u. A.) durch die Kleinheit und Zartheit, ihr geringes Lichtbrechungsvermögen, die (korkzieherartige) Art ihrer spiraligen Aufwindung und die sehr geringe Färbbarkeit.

Jch habe bei meinen Nachuntersuchungen die Spirochaete pallida in ausserordentlich zahlreichen Fällen von Lues[3]), dagegen niemals bei anderen Erkrankungen finden können. Ueber einschlägige Blutuntersuchungen habe ich an anderer Stelle berichtet.

---

1) Nach einem Vortrage in der Gesellschaft der Charité-Aerzte vom 2. November 1905.

2) „Vorläufiger Bericht über das Vorkommen von Spirochaeten in syphilitischen Krankheitsproducten und bei Papillomen“. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. XXII. H. 2. 1905.

3) Das Material wurde mir mit gütiger Erlaubniss des Herrn Prof. Dr. Lesser von Herrn Privatdocent Dr. Hoffmann und den Herren Stabsärzten Dr. Roscher und Dr. Grumme freundlichst zur Verfügung gestellt, wofür ich an dieser Stelle verbindlichst danke.



Inzwischen haben Schaudinn und Hoffmann[1,2,3,4]) selbst ihre Untersuchungen auf ein sehr umfangreiches Material, auch bei hereditärer Lues, ausgedehnt, und es sind über 100 Mittheilungen über Nachuntersuchungen erschienen, welche in der überwiegenden Mehrzahl ihre Befunde bestätigen. Besonders umfangreiche Controluntersuchungen wurden von Roscher angestellt.

Ich habe nun zunächst den durch Punction mittels einer starken Spritze gewonnenen Leistendrüsensaft von 25 Syphilitischen untersucht und zwar in frischen Präparaten und nach Färbung mit Borax-Methylenblau, Triacid, Romanowski'scher Eosin-Methylenblaulösung und Giemsa-scher Mischung; von letzterer giebt man am besten 15 Tropfen auf 10 ccm Aqua destill. und färbt in Blockschälchen nach halbstündiger Alkohol-Aetherfixation etwa eine Stunde. Ich habe bei sämmtlichen Fällen von Lues neben den normalen Drüsenelementen eigenthümliche, protoplasmatische Körperchen gefunden. Dieselben waren auch Hoffmann in seinen Präparaten aufgefallen.

Normaler Weise findet man im Drüsensaft zahlreiche, kleine und grosse Lymphocyten, polynukleäre, neutrophile Leukocyten, rothe Blutkörperchen und die übrigen Elemente des Blutes, Lymphdrüsenparenchymzellen und freie Zellkerne. Bei den Fällen von Lues sieht man ausserdem neben zahlreichen Exemplaren der Spirochaete pallida kleine, meist kreisrunde Körperchen, von denen viele wie Zellen aussehen. Ihre Grösse schwankt zwischen der eines Blutplättchens und eines Lymphocyten, ihre Anzahl ist oft bedeutend grösser als die der normalen Drüsenelemente. Oft ist die Randzone ein wenig stärker gefärbt als die Innenzone. Eigene Beweglichkeit fehlt den Körperchen, wie die Betrachtung frisch entnommenen Materiales beweist. Färberisch verhalten sie sich genau wie das Protoplasma der Zellen (siehe Abbildung 1).

Diese Körperchen sah ich in geringerer Anzahl auch im lymphadenoiden Gewebe anderer Organe und zwar auch bei einem Falle von hereditärer Lues, dessen Präparate mir Herr College Hoffmann freundlichst zur Verfügung stellte; ich vermisste sie oder fand sie höchstens vereinzelt bei Drüsenschwellungen aus anderen Ursachen. Untersucht wurden daraufhin Tuberculose, lymphatische und gemischtzellige Leukämie, normale Drüsen, Ulcus molle, Gonorrhoe, Balanitis. Wenn es sich also auch nicht um einen für Lues specifischen Befund handelt, so ist vielleicht ihr gehäuftes Vorkommen bei Lues doch von einigem differentialdiagnostischen Werth.

---

1) „Ueber Spirochaete pallida bei Syphilis und die Unterschiede dieser Form gegenüber anderen Arten dieser Gattung." Berliner klinische Wochenschrift. 1905. No. 22, 23.

2) „Ueber Spirochaetenbefunde im Lymphdrüsensaft Syphilitischer". Deutsche med. Wochenschr. 1904. No. 18.

3) Hoffmann, „Weitere Mittheilungen über das Vorkommen der Spirochaete pallida bei Syphilis". Berliner klin. Wochenschr. 1905. No. 32.

4) Hoffmann, „Ueber die Spirochaete pallida". Deutsche med. Wochenschr. 1905. No. 43.

Es fragt sich nur, woher die geschilderten Körperchen stammen. Nach ihrem färberischen Verhalten sind sie protoplasmatischer Herkunft. Dass die Lymphocyten, an denen schon Ehrlich eine Auffaserung des Protoplasmasaumes beschrieben hat, nicht die Veranlassung ihrer Bildung sind, geht daraus hervor, dass man fast immer ausserordentlich zahlreiche Körperchen neben meist wohlerhaltenen Lymphocyten findet. Es ist also wahrscheinlich, dass die Körperchen aus den viel fragileren Drüsenparenchymzellen bei deren Zerfall entstehen. Dass viele solche Zellen zerfallen, geht aus der grossen Anzahl ihrer Kerntrümmer hervor. Zuweilen sieht man noch ziemlich erhaltene solche Zellen, an denen sich Theile des Protoplasmas abschnüren, die dann durch mechanische Verhältnisse eine runde Gestalt bekommen können. Noch mehr spricht für die Annahme dieser Entstehungsart der Befund von kleinen Schollen auf den Körperchen, welche genau die Färbung der Kerne der Drüsenparenchymzellen aufweisen, also wohl dem Protoplasma anhaftende Kerntrümmer sind. Bei der Giemsa-Färbung sieht man die Körperchen hellblau, z. T. mit röthlichen Punkten besetzt. Dass gerade bei der Lues sich so auffallend viel Zerfallsproducte der Zellen finden, ist merkwürdig. Vielleicht spielt da eine specifische Giftwirkung eine Rolle.

Ueber diese Lymphdrüsenparenchymzellen bezw. das Lymphdrüsengewebe hat nicht immer Uebereinstimmung geherrscht. Während man früher (Bizzozero) annahm, dass die Drüsen aus einem reinen Fasernetz beständen, welchem fixe Zellen, die „Reticulum-Endothelien", nur angelagert seien, beschrieben spätere Untersucher ausserdem noch Zellen, welche mit den Fasern in directer Verbindung stehen. Nach Orth[1]) zeigt das Reticulum der Drüsen eine zellige Structur; allmälich schwinden dann die Zellen und ihre Ausläufer bleiben als zarte, nicht mit Bindegewebe identische Balken übrig. Nach Untersuchungen von R. Thomé[2]) besteht das Reticulum der Lymphknoten (Sinus nnd Parenchym) aus anastomosirenden Zellen, von denen ein Theil zu bindegewebeähnlichen Fasern differenzirt ist, die innerhalb des Protoplasmas liegen und wie dieses Netze bilden. Bei alten Leuten findet man in den Zellausläufern ausser diesen Reticulumfasern auch elastische Fasern. In fast allen Schnitten jedoch, besonders in den Drüsen von Kindern, finden sich Reticulumbälkchen, welche keine Fasern enthalten. Die sogenannten Endothelzellen sind nur plattgedrückte Reticulumzellen. Einen gleichen Bau zeigen Kapsel und Trabekel der Drüsen.

Eine derartige Reticulumzelle mit eingelagerten Fasern, von einer jungen Katze stammend, möge die umstehende Figur[3]) veranschaulichen.

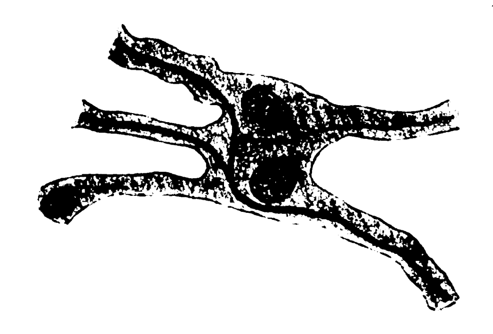
Mit den übrigen, im Blut und Gewebssaft Syphilitischer beschriebenen Gebilden sind die hier charakterisirten Körperchen aus morphologischen und färberischen Gründen nicht identisch.

---

1) „Cursus der normalen Histologie". 3. Aufl. Berlin 1884.

2) Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Lymphknoten. Jenaische Zeitschrift f. Naturwissensch. Bd. 37. 1902. S. 134ff.

3) Nach Thomé l. c.



Im Jahre 1872 beschrieb Lostorfer[1]) in Wien im Blute 'Syphilitischer gewisse Körperchen, welche er Syphiliskörper nannte. Er brachte einen Tropfen Blut in die feuchte Kammer und sah vom 3. bis 5. Tage an kleine, glänzende Körperchen, die zum Theil schwingende Bewegungen ausführten und von denen einige einen kleinen Fortsatz zeigten. An den folgenden Tagen nahm ihre Grösse, Zahl und die „Sprossenbildung“ zu. Viele der Körperchen wurden grösser als ein rothes Blutkörperchen und zeigten eine unregelmässige Gestalt. Nach dem 8. bis 10. Tage bildete sich in den Körperchen eine Vacuole, womit die Entwickelung der Gebilde ihr Ende erreichte. Zuweilen entwickelten sich die Körperchen, von denen Lostorfer einmal 50 in einem Gesichtsfelde sah, rascher oder auch langsamer. In dem gleichfalls untersuchten Blut von Diphtherischen, Gonorrhoischen und Ekzematösen wurden die Körperchen vermisst? Wedl[2]) erklärte die von Lostorfer beschriebenen Körperchen für Fett, und zwar Fett, welches als zufällige Verunreinigung von der Haut in das Blut kam. In der an diese Mittheilungen sich anschliessenden Discussion beschrieben dann andere Untersucher ähnliche Körperchen auch für andere Krankheiten. Ich habe ähnliche Körperchen wie die Lostorfer'schen weder im Blut noch im Gewebssafte je finden können.

Im Jahre 1898 beschrieb dann F. Winkler in Wien Körperchen in syphilitischen Producten, welche er als „tingible Kugeln“ bezeichnete. Er fand in syphilitischen Gewebsschnitten bei der Färbung mit wässerig-alkoholischen Lösungen von Thionin oder Toluidinblau und Entfärbung mit Formalin theils frei liegende, theils in Zellen eingeschlossene Körperchen, welche meist kleiner als die Zellkerne waren, einen hellen Innenfleck zeigten und durch einen helleren Hof von den übrigen Gewebszellen getrennt waren. Aehnlichen Gebilden begegnete er allerdings auch in Schnitten von Lupus vulgaris, welche er in gleicher Weise behandelte. Winkler[3]) hält diese Körperchen für nicht identisch mit den von

1) Ueber die Möglichkeit der Diagnose der Syphilis mittelst der mikroskopischen Blutuntersuchung. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1872. S. 115 ff.

2) Arch. f. Dermat. u. Syph. 1872. S. 124 ff.

3) Ueber tingible Kugeln in syphilitischen Producten. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1898. S. 3 ff.

Flemming[1]) in den Keimcentren der Lymphdrüsen beschriebenen tingiblen Körpern, welche ebenfalls keine Structur erkennen lassen, oder mit den ähnlichen Gebilden, welche Hindenburg[2]) in leukämischen Organen beschrieb. Mit den Russell'schen Körperchen sind die Gebilde ebenfalls nicht zu verwechseln, da die ersteren oft in Haufen zusammenliegen und niemals einen „Innenfleck" aufweisen. Winkler hält es für möglich, dass die von ihm beschriebenen Körperchen aus zusammengeflossener Chromatinsubstanz gebildet werden, welche aus den Zellen auf dem Wege der Lymphbahn in die Gewebe transportirt wird. Er neigt der Meinung zu, dass „es sich um eine Kernerkrankung handle, welche unter dem Einflusse des syphilitischen Virus zu Stande kommt, die aber, wenn auch in geringerem Maasse, auch durch andere Virusarten (Lupus) bewirkt werden kann." (Siehe Abbildung II).

Von diesen „tingiblen Kugeln" unterscheiden sich die Körperchen durch ihr färberisches Verhalten und dadurch, dass sie eine deutliche Structur aufweisen.

Ferner hat Döhle[3]) 1892 im Schankersecret und im Gewebssaft von congenital Syphilitischen, dann auch im Blute[4]) Protoplasmagebilde gefunden, die er als parasitäre Protozoen ansprach. Aehnliche Formen (siehe Abbildung II) habe ich niemals gefunden.

Der Cytorrhyctes luis Siegel[5]) endlich, von welchem verschiedene Formen (Birnen-, Walzen-, Hantelform) beschrieben sind, ist im Gegensatz zu den hier beschriebenen Körperchen so beweglich und klein, dass seine Auffindung und Beobachtung schwierig ist.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XX.

Abbildung 1. Drüsensaft einer Leistendrüse bei secundärer Lues (Alkoholfixation, Giemsa-Färbung).

a Zellen des Drüsenparenchyms.
b Kerntrümmer von Drüsenparenchymzellen.
c Rothe Blutkörperchen.
d Kleine Lymphocyten.
e Grosse Lymphocyten.
f Lymphocytenkern.
g Polynucleärer Leukocyt.
h Spirochaete pallida (Schaudinn-Hoffmann).

---

1) Studien über Regeneration der Gewebe. Arch. f. mikroskopische Anatomie. Bd. XXIV. S. 81.

2) Zur Kenntniss der Organveränderung bei Leukämie. Diss. Jena 1894.

3) Münch. med. Wochenschr. No. 41. S. 1131.

4) Ueber Blutbefunde bei Syphilis, Masern und Pocken. Medicin. Klinik. 1905. No. 24.

5) Aetiologische Untersuchung über die Syphilis. Verh. der preuss. Akad. der Wissensch. 1905.

i Protoplasmatische Körperchen.
k Zerfallsproducte rother Blutkörperchen.

Abbildung 2. a) Schnitt durch eine luetische Lymphdrüse (Alkoholhärtung, Vorfärbung in Eosin, Färbung in Thionin, Entfärbung in Formalin) mit 3 Winkler'schen „tingiblen Kugeln". Nach F. Winkler, „Ueber tingible Kugeln in syphilitischen Producten". Archiv f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 46. S. 3.

b) Doehle's „Protoplasmagebilde" in syphilitischen Producten. Nach P. Doehle, „Ueber Blutbefunde bei Syphilis, Masern und Pocken." Med. Klinik. 1905. No. 24. S. 590.

XLIV.

Aus der pathologisch-anatomischen Abtheilung des Augusta-Hospitals zu Berlin.

Zur Chemie der Weigert'schen Elasticafärbung.

Von

Alfred Klett, cand med.

Zur Herstellung der Weigert'schen Farbflüssigkeit für elastische Fasern erhitzt man bekanntlich eine wässerige Lösung von Fuchsin (1 pCt.) und Resorcin (2 pCt.) mit Liq. ferri sesquichl., filtrirt den entstehenden Niederschlag nach dem Erkalten ab, löst ihn unter Erwärmen in Alkohol, filtrirt wieder und versetzt schliesslich mit Salzsäure, so dass die alkoholische Farblösung 4 pCt. Säure enthält.

Bei dieser Einwirkung von Liq. ferri sesquichl. auf Fuchsin und Resorcin bilden sich zwei neue Körper, die ich nach dem Vorgange von Fischer als Ferrifuchsin und Ferriresorcin bezeichnen möchte. Damit soll jedoch nicht ausgedrückt sein, dass die genannten Substanzen Eisen enthalten. Denn das ist durchaus nicht der Fall; vielmehr handelt es sich bei diesem chemischen Process lediglich um oxydative Veränderungen des Fuchsins und Resorcins. Dafür spricht unzweideutig die Ersetzbarkeit des Eisenchlorids durch ein anderes Oxydationsmittel, das Ammoniumpersulfat (Michaëlis).

Das Ferriresorcin spielt bei der Färbung nur eine untergeordnete Rolle; es wirkt als Beize und trägt als solche dazu bei, das Aufziehen des eigentlichen Weigert'schen Farbstoffs auf die elastische Faser zu erleichtern, die Färbung schärfer hervortreten zu lassen und widerstandsfähiger zu machen. Diese Eigenschaft des Ferriresorcins, die Rolle eines Beizmittels zu spielen, hat bereits Fischer ermittelt und in seiner Arbeit „über den Chemismus der Weigert'schen Elasticafärbung“ angegeben, es sei ihm gelungen, die elastische Faser nach Vorbehandlung mit Ferriresorcin „mit allen möglichen Farbstoffen zu tingiren“. Diese Beizwirkung des Ferriresorcins wird am besten durch das Beispiel des Hämatoxylins erläutert. Während gewöhnlich dieser Farbstoff elastische Elemente nicht zu färben vermag, ist es möglich, durch Behandlung der Präparate mit Ferriresorcin eine deutliche Hämatoxylinfärbung allerdings nur gröberer elastischer Fasern zu erzielen. Doch sei von vorn herein bemerkt, dass diese Färbung höheren Ansprüchen nicht genügen kann; sie reicht eben nur aus, zu constatiren, dass die elastischen Fasern bis

zu einem gewissen Grade für den Weigert'schen Farbstoff aufnahmefähig geworden sind. Im Gegensatz zum Hämatoxylin steht z. B. das Lithioncarmin. Für dieses ist Ferriresorcin als Beize vollkommen unwirksam.

Die Eigenschaft, für gewisse Farbkörper als Beize zu dienen, hat zur Voraussetzung, dass das Ferriresorcin als solches schon eine gewisse Affinität zum thierischen Gewebe und speciell zur elastischen Faser besitzt. Diese Annahme findet ihre Bestätigung in der Möglichkeit, mit Ferriresorcin thierisches Gewebe zu färben. Fischer hat bereits darauf aufmerksam gemacht, dass bei Behandlung mit Fe-R. z. B. Lungenschnitte im Allgemeinen eine gelbe Färbung annehmen, und dass sich die an elastischen Fasern reichen Stellen, also in der Lunge die Alveolenwandungen, durch einen dunkleren braunen Farbenton von der Umgebung deutlich abheben. Den Grad dieser Affinität des Fe-R. zu thierischem Gewebe zeigt die Thatsache, dass die mit dem genannten Körper gefärbten Schnitte selbst bei längerer Einwirkung von Salzsäure-Alkohol (1 pCt.) (24 Stunden) nur wenig an Intensität der Färbung einbüssen und auch makroskopisch nach wie vor den gelben Farbenton behalten. Es ist dies um so beachtenswerther, als sich der Niederschlag des Fe-R., den man beim Kochen von Resorcin mit Liq. ferri sesquichl erhält, auf dem Filter bei blossem Aufgiessen von Alkohol löst. Bei Präparaten, die nach der Färbung mit Fe-R. (20—24 Stunden) der Einwirkung von salzsaurem Alkohol 24 Stunden ausgesetzt und dann auf 24 Stunden in 96 proc. Alkohol gelegt wurden, war es möglich, eine Art Differenzirung festzustellen, d. h. man konnte nach der angegebenen Behandlung, ziemlich scharf contourirt, elastische Fasern in ihrem Verlauf deutlich verfolgen, jedenfalls besser, als es im ungefärbten Präparate möglich ist.

Bei der Elasticafärbung nach Weigert ist das Ferriresorcin ebenfalls nur als eine Art Beize wirksam, also für das Zustandekommen der Färbung selbst nur von untergeordneter Bedeutung. Das weitaus grösste Interesse beansprucht zweifellos der eigentliche Weigert'sche Farbstoff, das Ferrifuchsin, durch seine Eigenschaft, auch ohne vorherige Einwirkung einer Beize auf das Gewebe, die elastischen Fasern bis in die feinsten Verzweigungen deutlich, distinct blauschwarz, alkoholfest zu färben. Nur bleiben, wie sich ja das eigentlich von selbst versteht, die nur mit Ferrifuchsin gefärbten Präparate hinsichtlich der Intensität ihrer Färbung hinter denen etwas zurück, bei welchen neben dem Weigert'schen Farbstoff gleichzeitig das Ferriresorcin in Anwendung kommt.

Dieser Farbstoff, das Ferrifuchsin, ist seiner Darstellungsweise nach zu betrachten als Oxydationsproduct des Fuchsins, das seinerseits wieder in die Gruppe der Rosanilinsalze gehört.

Unter diesen Derivaten hat man zu unterscheiden zwischen salzartigen Verbindungen der sogenannten Rosanilinbase und denen des Pararosanilins. Diese beiden chemischen Körper, Rosanilin und Pararosanilin, weichen in ihrer Constitution nur dadurch von einander ab, dass jenes eine Methylgruppe mehr als letztgenannte Base besitzt.

NH_2 NH_2 CH_3 C OH NH_2
Rosanilin

NH_2 NH_2 C OH NH_2
Pararosanilin

Beide Basen sind an und für sich farblos, röthen sich schon an der Luft durch Salzbildung und geben mit Säuren prächtig gefärbte Salze, die hinsichtlich ihrer molecularen Structur den sogenannten p-Chinontypus zeigen.

O O
p-Chinon

NH_2 $NH \cdot HCl$ CH_3 C NH_2
Fuchsin

Fuchsin, das Ausgangsmaterial für den Weigert'schen Farbstoff, ist ein solches Salz der Rosanilinbase, und zwar das salzsaure Salz.

Wenn nun ein Körper, der durch mässige Oxydation aus dem Fuchsin hervorgegangen ist, eine so bedeutende Affinität zur elastischen Faser hat, wie das beim Ferrifuchsin der Fall ist, so ist wohl die Vermuthung gerechtfertigt, dass die Muttersubstanz, also das Fuchsin, und vielleicht auch dessen Verwandte an und für sich schon ein gewisses Färbevermögen für Elastica besitzen könnten. Untersuchungen in dieser Richtung ergaben denn auch, dass thatsächlich mehrere Körper aus der Klasse der Rosaniline ohne jede vorherige Beize elastische Fasern zu färben im Stande sind. Als Objecte für die Färbung benutzten wir gewöhnlich Gefrierschnitte von Lunge, die in Formalin fixirt war, und überliessen sie 20—24 Stunden lang der Einwirkung 1 proc. alkoholischer Farblösungen von käuflichem Rosanilin (Pararosanilin), Fuchsin, Hofmann's Violett (Trimethylrosanilin), Gentianaviolett und Krystallviolett (Hexamethylpararosanilin). Diese verschiedenen Stoffe besitzen keineswegs die gleiche färbende Kraft. Besonders fällt das geringe Färbevermögen der Methylderivate auf. Doch ist es immerhin möglich, festzustellen, dass auch sie gröbere elastische Elemente zu färben im Stande sind. Ihre Lösungsfähigkeit in der elastischen Faser ist eben eine bedeutend geringere als die des käuflichen Rosanilins oder die des Fuchsins. Dass bei Färbungen mit den genannten Körpern nicht chemische Processe in Frage kommen, dass es sich vielmehr um rein physikalische, d. h. Lösungsvorgänge handelt, zeigt am besten das Beispiel des Fuchsins. Eine 1 proc. alkoholische Fuchsinlösung vermag bei einer Einwirkungsdauer

von 20—24 Stunden elastische Fasern bis in ihre feinsten Verzweigungen intensiv roth zu färben; nur muss man es strengstens vermeiden, nach der Färbung die Schnitte mit Alkohol in Berührung zu bringen, da dieser sonst in kürzester Frist den gesammten Farbstoff extrahirt. Wenn man dagegen anstatt des Alkohols destillirtes Wasser als Differenzirungsmittel verwendet, in dem sich Fuchsin langsam und ziemlich schwer löst, die Präparate mit absolutem Aether auf dem Objectträger entwässert, dann mit Xylol aufhellt und in Balsam einlegt, so kann man eine recht gute Elasticafärbung erzielen, bei der die einzelnen Fasern in intensivem Roth distinct aus der wenig gefärbten Umgebung hervortreten. Mit der Elasticafärbung nach Weigert vermag die mit Fuchsin nicht im Entferntesten zu concurriren, beansprucht nur ein theoretisches Interesse, weil einmal die Fuchsinfarbe durch Alkohol in kürzester Zeit ausgezogen wird, und es andererseits nicht möglich ist, eine gute dauerhafte Gegenfärbung, z. B. mit Hämatoxylin zu erreichen. Werden Gewebsschnitte mit Hämatoxylin vorgefärbt und danach ca. 24 Stunden der Einwirkung einer 1 proc. alkoholischen Fuchsinlösung unterworfen, so erscheint die Farbe des Hämatoxylins durch das Fuchsin vollkommen verdeckt. Das dem Hämatoxylin aufgelagerte Fuchsin lässt sich durch Alkohol ohne Weiteres abspülen, sodass schliesslich das Präparat eine etwas veränderte Hämatoxylinfärbung zeigt. Bei umgekehrter Reihenfolge der Einwirkung der beiden Farbstoffe verschwindet die anfängliche Rothfärbung der elastischen Fasern; sie treten vielmehr jetzt theilweise in schwarz-blauem Farbenton hervor.

Handelt es sich also bei der Färbung der elastischen Faser mit Fuchsin lediglich um einen physikalischen Process, einen einfachen Lösungsvorgang, auf den zu schliessen die Extrahirbarkeit des Farbstoffes mittelst Alkohol berechtigt, so liegen im Gegensatz hierzu bei der Färbung der Elastica mit Ferrifuchsin die Verhältnisse so, dass man von vornherein an eine chemische Umsetzung zwischen diesem Farbstoff und der elastischen Faser denken muss. Nur fragt es sich, welche Gruppe im Molekül des Weigert'schen Farbstoffes befähigt ist, eine chemische Verbindung einzugehen, eine Frage, gleichbedeutend mit der ist, in welcher Weise Liquor ferri sesquichl. oxydirend auf Fuchsin einwirkt. Auch zu dieser Ermittelung war es nöthig, die Körper, die ihrer chemischen Constitution nach dem Fuchsin sehr nahestehen, auf ihre Fähigkeit zu prüfen, beim Kochen mit Liquor ferri sesquichl. einen alkohollöslichen Niederschlag zu geben, der elastische Fasern zu färben im Stande ist. Dabei stellte sich heraus, dass das einfachste Methylderivat des Fuchsins, das Trimethylrosanilin:

NH_2 $N(CH_3)_2Cl$

CH_3

C

NH_2

beim Erhitzen mit Liquor ferri sesquichl. einen Niederschlag liefert, der sich wohl in Alkohol mit violetter Farbe löst, jedoch nicht das geringste Färbevermögen für Elastica besitzt, ja sogar nicht einmal thierisches Gewebe überhaupt zu färben im Stande ist. Ebenso unwirksam erwiesen sich die Farbstoffe, die aus Krystallviolett und Gentianaviolett durch Oxydation mit Liquor ferri sesquichl. hergestellt wurden. Scheinbar hat also das Fuchsin allein die Fähigkeit, sich zu jenem für Elastica specifischen Farbstoff oxydiren zu lassen. Ueber die Art der Oxydation, welche Gruppe im Fuchsinmolekül chemisch verändert wird, darüber giebt die interessante Thatsache Aufschluss, dass das Parafuchsin beim Kochen mit Liquor ferri sesquichl. einen für elastische Fasern färberisch wirksamen Niederschlag nicht zu geben vermag. Zur Herstellung des Parafuchsins lösten wir käufliches Rosanilin (d. i. Pararosanilin) in heissem Wasser bis zur Sättigung, filtrirten, entfärbten die rothe Flüssigkeit unter Erwärmen mit Natronlauge und setzten dann Salzsäure zu, bis die Lösung einen tiefrothen Farbenton angenommen hatte. Aus dieser Parafuchsinlösung stellten wir ganz analog der Darstellung des eigentlichen Weigert'schen Farbstoffes ein, wenn ich mich so ausdrücken darf, Ferriparafuchsin her. Mit der alkoholischen Lösung dieses Farbstoffes wurden Gewebsschnitte ca. 24 Stunden gefärbt. Nach dieser Zeit war, ganz gleichgültig, ob die Präparate in Alkohol oder Wasser abgespült wurden, eine Färbung der elastischen Fasern nicht vorhanden, vielmehr war eine diffuse braungelbliche Färbung des Gewebes eingetreten. Auch war der Farbstoff nicht in gleicher Intensität über das ganze Präparat vertheilt; es wechselten hellere Stellen mit dunkleren, punktförmig conturirten ab, sodass dadurch fast der Eindruck einer Kernfärbung hervorgerufen wurde.

Aus diesem Ergebniss, d. h. aus der vollkommenen Unfähigkeit des Oxydationsproductes des Parafuchsins, elastische Fasern zu färben, möchten wir den Schluss ziehen, dass, da doch Fuchsin sich vom Parafuchsin in seiner molekularen Structur nur durch den Besitz einer Methylgruppe unterscheidet, diese es ist, die der Oxydation durch Liq. ferri sesquichl. unterliegt, und dadurch der specifische Weigert'sche Farbstoff entsteht.

NH_2 — C — $NH.HCl$, CH_3 — NH_2

Fuchsin

NH_2 — C — $NH.HCl$ — NH_2

Parafuchsin

Dabei kann es sich dann wohl nur um die Veränderung der Methylgruppe CH_3 zu Carboxyl COOH handeln. Somit wäre für den Weigert'schen Farbstoff eine molekulare Structurformel anzunehmen, die folgendermaassen lautete:

NH.HCl
NH_2
COOH
C
NH_2

Das hiesse, dem Ferrifuchsin eine chemische Constitution zuerkennen, die sich nur sehr wenig von der des Ausgangsmaterials, des Fuchsins, unterscheidet. Dafür, dass es sich bei der Bildung des Weigert'schen Farbstoffes nur um eine geringgradige Veränderung der Muttersubstanz handelt, sprechen noch verschiedene Thatsachen. Die chromophore Gruppe des Fuchsins wird dargestellt durch

NH.HCl
CH_3
C

Durch Einwirkung von Alkalien entsteht unter Sprengung der doppelten Bindung die farblose Base

NH_2
CH_3
C
OH

Die gleiche Eigenschaft gilt für den Elasticafarbstoff. Auch hier sehen wir, dass die ursprünglich rothe Lösung des Ferrifuchsins unter der Wirkung von Alkali, z. B. Natronlauge, entfärbt wird. Ebenso zeigen die genannten Farbstoffe in ihrem Verhalten gegen Säuren grosse Aehnlichkeit. Eine alkoholische Fuchsinlösung wird auf Säurezusatz, je nachdem eine oder beide Amidogruppen abgesättigt sind, erst violett und schliesslich gelb. Diese Eigenschaft theilt das Fuchsin mit dem Weigert'schen Farbstoff, dessen alkoholische Lösung durch Säure zuerst eine violette Färbung annimmt, die dann bei genügendem Säuregehalt in Gelb übergeht.

Diese angeführten Eigenthümlichkeiten, die Fuchsin und sein Oxydationsproduct gemeinsam haben, sind eigentlich nur vereinbar mit der Vorstellung, dass Ferrifuchsin als solches in seiner chemischen Constitution der Muttersubstanz sehr nahe steht, zumal da der Weigert'sche Farbstoff bei dem chemischen Process der Oxydation des Fuchsins mittelst Eisenchlorid sicher nur Nebenproduct ist. Nur zum geringen Theil bildet sich aus Fuchsin und Liq. ferri sesquichl. der specifische Elasticafarbstoff, während die grössere Menge des entstehenden wasserunlöslichen Niederschlages einen färberisch vollkommen unwirksamen Körper darstellt, der in den gewöhnlichen Lösungsmitteln, wie Alkohol, Aceton, Amylalkohol,

Eisessig etc., nicht aufgelöst werden kann und nur durch stark wirkende Agentien, z. B. concentrirte Säuren, in Lösung zu bringen ist..

Durch die Ueberführung der CH_3-Gruppe in COOH hat das Fuchsin die Fähigkeit bekommen, mit einer basischen Gruppe des Elastins eine chemische Verbindung einzugehen. Anders als unter dem Gesichtspunkte, dass es sich bei der Färbung der Elastica mit Ferrifuchsin um einen chemischen Vorgang handelt, ist es nicht zu verstehen, dass dieser Farbstoff allein schon ohne jede Beize färbt und zwar auch die feinsten elastischen Fäserchen, ohne dass es möglich ist, mit den gewöhnlichen Lösungsmitteln, Alkohol, Amylalkohol, Glycerin, Aceton, Eisessig, die Farbe zu extrahiren. Trotzdem Präparate, die ohne vorherige Beize ca. 24 Stunden in Ferrifuchsin gefärbt worden waren, der Einwirkung eines so guten Lösungsmittels wie Eisessig bis zu 24 Stunden ausgesetzt wurden, so war dennoch eine wirklich erhebliche Abschwächung der Färbung nach dieser Zeit nicht festzustellen. Gleichwohl sind Eisessig sowie die übrigen angeführten Stoffe ebenso wie Alkohol als Differenzirungsmittel brauchbar, d. h. sie sind im Stande, den Weigert'schen Farbstoff zu lösen und dem übrigen Gewebe zu entziehen. Eine ähnliche, wenn auch nicht so erhebliche Resistenz wie gegen indifferente Lösungsmittel zeigt die Färbung gegen chemisch wirksamere Substanzen, z. B. Säuren und Alkalien. Bemerkenswerth ist schon, dass die Weigert'sche Flüssigkeit (d. i. Ferrifuchsin + Ferriresorcin) und auch die alkoholische Lösung von Ferrifuchsin trotz eines Salzsäuregehaltes von 4 pCt. eine so distinkte und intensive Färbung liefert, eine Erscheinung, die eine sehr bedeutende Affinität des Farbstoffes zur elastischen Faser zur Voraussetzung hat. Wird die saure Reaction der Farbflüssigkeit soweit gesteigert, dass Gelbfärbung eintritt, d. h. sich das dreisäuerige Salz des Ferrifuchsins bildet, und jetzt mit dieser Lösung gefärbt, so ist es nicht mehr möglich, eine Elasticafärbung zu erzielen.

Die Resistenz der Färbung gegen Säure spricht sich auch darin aus, dass nach Weigert gefärbte Präparate nach 2mal 24 stündiger Behandlung mit 1 proc. Salzsäure-Alkohol, stellenweise eine deutliche, wenn auch stark abgeblasste Färbung der elastischen Fasern zeigen. Eine ähnliche Säurebeständigkeit lässt sich auch für nur mit Ferrifuchsin gefärbte Gewebsschnitte constatiren. Bringt man ein in Ferrifuchsin gefärbtes Präparat nach Differenzirung in ein Gemisch von Alkohol und concentrirter Salzsäure (zu etwa gleichen Theilen), so tritt in kurzer Zeit vollkommene Entfärbung ein. Spült man ein solches Präparat jetzt in 96 proc. Alkohol ab, so nimmt es makroskopisch einen schwach violetten Farbenton an, und man kann an einigen wenigen Stellen eine ganz schwache bläuliche Färbung elastischer Fasern bemerken. Die Erscheinung der Entfärbung, die in kurzer Zeit erfolgt, beruht wohl sicher auf der Bildung des schwach gelbgefärbten dreisäurigen Salzes des Ferrifuchsins. Gleichzeitig muss natürlich bei dem Ueberschuss an Säure eine Spaltung der Verbindung zwischen Farbstoff und elastischer Faser stattfinden. Dieses dreisäurige Salz des Ferrifuchsins ist nur bei Gegenwart überschüssiger Säure beständig und verwandelt sich leicht bei Verdünnung — und um eine solche handelt es sich, wenn man die Gewebsschnitte

nach der Entfärbung in Alkohol bringt — in die violett gefärbte Verbindung. Auf solche Weise werden dann die Spuren des Farbstoffes, die trotz der Säurebehandlung noch an die Faser gebunden sind, wieder sichtbar.

Ganz im Einklang mit der Säurebeständigkeit der Elasticafärbung steht eine ziemlich erhebliche Resistenz gegenüber der Einwirkung von Alkalien z. B. Natronlauge. 24 Stunden nur mit Ferrifuchsin gefärbte Präparate werden nach Differenzirung in Alkohol in Natronlauge gebracht. Makroskopisch lässt sich sofort eine Entfärbung bemerken, die sich anfänglich jedoch nicht, wie die Vergrösserung ergiebt, auf die elastischen Fasern ausdehnt. Nur langsam verschwindet bei ihnen die Färbung, doch bleiben selbst feinere Elemente scharf conturirt sichtbar. In Wasser gut abgespült und in salzsauren Alkohol gebracht, nehmen die Schnitte wohl makroskopisch den früheren violetten Farbenton wieder an, jedoch lässt sich von einer eigentlichen Regeneration der Elastica-Färbung nicht sprechen. Sobald aber durch Wirkung der Beize des Ferriresorcins der Farbstoff fester an die elastische Faser gebunden wird (das geschieht, wenn man die Präparate nach Weigert färbt), lässt sich eine Regeneration der Färbung nach vorheriger Entfärbung mittelst Natron- oder Kalilauge sehr schön beobachten. Bei der Einwirkung von alkoholischer Kalilauge auf nach Weigert gefärbte Gewebsschnitte tritt unter allgemeiner Entfärbung eine schwache Gelbfärbung der Präparate ein. Die elastischen Elemente sind zwar farblos, doch ziemlich scharf contourirt. Setzt man diese entfärbten Schnitte nach vorherigem Abspülen in Alkohol der Einwirkung von Salzsäure-Alkohol aus, so macht sich makroskopisch sofort ein violetter Farbenton bemerkbar, und auch die elastischen Fasern nehmen nach und nach wieder ihre schwarzblaue Färbung an.

Dieses Verhalten erklärt sich dadurch, dass der Farbstoff durch Alkali auf der Faser entfärbt wird, dass also die Kalilauge sich zuerst mit dem Chlor der Gruppe =NH.HCl umsetzt, wobei dann die Bildung einer ungefärbten Verbindung

NH.HCl — COOH — C (Weigert'scher Farbstoff) NH₂ — COOH — C — OH

Weigert'scher Farbstoff

resultirt, analog dem Vorgange der Ueberführung des Fuchsins in die ungefärbte Rosanilinbase durch Natronlauge.

NH.HCl — CH_3 — C NH_2 — CH_3 — C — OH

Fuchsin → Rosanilin

Da es sich bei dieser Entfärbung um eine immerhin erhebliche chemische Veränderung handelt, so ist es leicht verständlich, dass bei der Färbung der Elastica nur mit Ferrifuchsin eine Regeneration nach Entfärbung nicht zu erzielen ist, während eine vorhergehende Beizung mit Ferriresorcin eine Entfärbung auf der Faser ermöglicht, es also verhindert, dass das Alkali die Verbindung von Farbstoff und Faser trennt. Unter diesen Umständen ist natürlich durch entsprechende Behandlung mit Säure die ungefärbte Verbindung jederzeit in das gefärbte Salz überzuführen.

Einen wesentlichen Einfluss auf die Elasticafärbung übt Kaliumpermanganat aus. Es verändert den Farbstoff wesentlich, ohne bei kürzerer Einwirkungsdauer die gefärbten elastischen Fasern ganz zum Verschwinden zu bringen. Das violettgefärbte Präparat nimmt unter der Wirkung des übermangansauren Kali einen gelbbraunen Farbenton an, lässt an einzelnen Stellen braungefärbte elastische Fasern bis in die feineren Verzweigungen erkennen; an anderen dagegen ist die Differenzirung verschwunden und das Gewebe im Gebiet der elastischen Fasern dickbraun gefärbt.

Schliesslich haben wir noch untersucht, welchen Einfluss vorherige Behandlung der elastischen Fasern mit Säuren oder Alkalien, sowie Kochen auf die Färbbarkeit haben. Dabei stellte sich heraus, dass einfaches Kochen der Präparate in Wasser auf ihre Färbefähigkeit nicht den geringsten Einfluss hat, wohl aber Erhitzen in Natronlauge oder Einwirkung von concentrirten Säuren den Ausfall der nachherigen Färbung sehr stark beeinflussen, wenn nicht ganz unmöglich machen. Kleinere Lungenstücke wurden ca. 24 Stunden in a) Kalilauge (2 g Aetznatron auf 100 Wasser), b) Salzsäure (50 proc.) und c) Schwefelsäure (ca. 50 proc.) gelegt, gründlich in Wasser abgespült und mit Gefriermikrotom geschnitten. Gefärbt wurden die Präparate etwa 3 Stunden in Ferrifuchsin. Die vorher mit Kalilauge behandelten Schnitte zeigten theilweise noch feine Structur, jedoch keine Spur einer Elasticafärbung. Der Farbstoff war regellos in blau-violetten Körnchen über das ganze Gewebe vertheilt. Es erweckte fast den Anschein, als ob das elastische Gewebe zerstört, zusammengeschnurrt sei und die violetten Körnchen den Rest der gefärbten Elastica darstellten. Eine weniger bedeutende Veränderung zeigten die Präparate bei Einwirkung von (ca. 50proc.) Salzsäure. Hier waren überall verstreut, selbst bis in feinste Verzweigungen gefärbte elastische Fasern sichtbar aber auch hier die oben erwähnten Farbstoffkörnchen vorhanden.

Ein wenig von normaler Färbung abweichendes Bild boten die Schnitte, auf die Schwefelsäure gewirkt hatte. Sie zeigten gut differenzirte schwarzblaue Elasticafärbung.

Die Untersuchungen über die Weigert'sche Elasticafärbung haben zu dem Ergebniss geführt, dass die Farbstoffe der Rosanilinreihe ein mehr oder weniger grosses Lösungsvermögen in der elastischen Faser haben, dass sich beim Weigert'schen Farbstoff, dem Oxydationsproduct des Fuchsins, diese physikalische Affinität durch den Besitz einer Carboxylgruppe COOH zu der Fähigkeit steigert mit einer basischen

Gruppe der Elastica eine chemische Verbindung einzugehen. Diese Vereinigung von Farbstoff und Faser ist eine ungemein innige, so fest, dass selbst stark wirkende Agentien wie Salzsäure und Natronlauge nur schwer eine Trennung herbeizuführen vermögen.

Zum Schluss möchte ich mir noch erlauben, Herrn Privatdocenten Dr. Oesterreich für das Interesse, dass er meiner Arbeit stets gewidmet hat, meinen besonderen Dank abzustatten.

Literatur.

Fischer, Ueber den Chemismus d. Weigert'schen Elasticafärbung. Virchow's Archiv. Bd. 170.

Michaelis, Ueber den Chemismus der Elastinfärbung und seine praktische Anwendung. Deutsche med. Wochenschr. Jahrg. 27. (1901).

LXV.

Aus der II. med. Klinik zu Berlin.

Ueber die Ausscheidung von Aminosäuren im diabetischen Harn.

Von

Dr. **L. Mohr,**
klin. Assistenten.

Man kann es gegenwärtig als höchstwahrscheinlich bezeichnen, dass der Eiweissabbau im Thierkörper zwar generell dem in vitro gleicht, dass aber die quantitativen Verhältnisse in dem Auftreten der einzelnen Aminosäuren verschieden sind von denen bei der Säurespaltung beobachteten, wie z. B. die neuesten Arbeiten über Glykokollbildung zeigen [Wiechowski[1]), Magnus-Levy[2])].

Die besten Stützen für die Annahme, dass auch der intermediäre Eiweissabbau über Aminosäuren geht, lieferten bisher die Beobachtungen am kranken Menschen. Seit Langem ist das Auftreten von Leucin und Tyrosin im Harn bei schweren Lebererkrankungen und der Phosphorvergiftung bekannt. Bei letzterer fanden Abderhalden und Bergell[3]) auch Glykokoll im Harn. Von grosser Bedeutung ist der von C. Neuberg und P. F. Richter[4]) gelieferte Nachweis grosser Mengen von Aminosäuren (Tyrosin, Leucin, Lysin) im Blute bei acuter gelber Leberatrophie. Ausser bei Lebererkrankungen sind Leucin und Tyrosin noch bei einer Reihe anderer Erkrankungen gefunden worden: Infectionskrankheiten, Leukämie, perniciöser Anämie etc.

Ein besonderes Interesse bot von jeher das Verhalten des intermediären Eiweissabbaus bei den sogenannten Stoffwechselkrankheiten: Diabetes, Gicht etc. Bei letzterer hat neuerdings Ignatowski die Ausscheidung von relativ grossen Glykokollmengen nachgewiesen. Auch beim Diabetes sind Störungen im qualitativen Eiweissstoffwechsel bekannt. Mies[5]) und neuerdings Abderhalden[6]) haben in mehreren

---

1) Hofmeister's Beiträge. Bd. VII. S. 201.
2) Münchn. med. Wochenschr. 1905. S. 1055.
3) Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 39. S. 465.
4) Deutsch. med. Wochenschr. 1904. No. 16.
5) Cit. b. Ignatowski, Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 42. S. 379.
6) Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 44. S. 41.

Fällen Tyrosin nachgewiesen; denselben Befund erhoben Bergell und Blumenthal[1]) beim pankreasdiabetischen Hunde.

Wie eigene Untersuchungen darthun, kann ausser Tyrosin auch Glykokoll im diabetischen Harn auftreten; ich habe dies in drei Fällen nachweisen können.

Im ersten Fall handelt es sich um die Combination von Diabetes mit Akromegalie. Die tägliche Zuckerausscheidung betrug bei nicht streng geregelter Kost 120—150 g; die täglichen Urinmengen waren sehr gross und schwankten zwischen 4 und 5 l, enthielten ausser Zucker keine pathologischen Bestandtheile. Am 9. II. und 10. II. betrug die Urinausscheidung 8600 ccm, die nach der von Ignatowski modificirten Fischer-Bergell'schen Naphtalinsulfochlorid-Methode auf Aminosäuren untersucht wurden. Aus verdünntem Alkohol krystallisirten reichliche Mengen einer Substanz, von der nach mehrmaligem Umkrystallisiren 0,782 g analysenrein gewonnen wurden; der Schmelzpunkt betrug 155°. Die Elementaranalyse ergab: 54,43 pCt. C, 4,21 pCt. H und 5,41 pCt. N (berechnet für Naphtalinsulfoglykokoll 54,35 pCt. C, 4,16 pCt. H und 5,3 pCt. N).

Der zweite Fall betraf einen Diabetiker, der auch bei völliger Entziehung der Kohlenhydrate in der Nahrung noch durchschnittlich 35 g Zucker, sowie stets grosse Mengen von Acetonkörpern im Harn ausschied. Am 17. II. wird die Tagesmenge von 2600 ccm Harn auf Aminosäuren nach der oben angeführten Methode verarbeitet.

Die Ausbeute war hier viel geringer; es gelang nach mehrfachem Umkrystallisiren 0,12 g reine Substanz zu erhalten, die in garbenartig angeordneten langen Blättern krystallisirte. Der Schmelzpunkt lag bei 157° (nicht corrigirt).

Den gleichen Befund ergab die Harnuntersuchung eines dritten diabetischen Kranken, der gleichfalls einen schweren Diabetes hatte. Hier betrug die tägliche Zuckerausscheidung bei strenger Diät und 75 g Brod, 60—70 g Zucker. Die Harnmenge war dauernd über 3 l, der Harn enthielt reichlich Acetessigsäure. Am 4. III. 1905 wurde die 24 stündige Harnmenge von 3600 ccm auf Aminosäuren verarbeitet. Es wurden 0,124 g krystalliner Substanz erhalten, deren Schmelzpunkt bei 156° lag.

Ausser diesen habe ich noch den Harn anderer diabetischer Kranken auf Aminosäuren untersucht; öfters fand ich geringe Mengen einer krystallinen Substanz, deren nähere Identification nicht möglich war. Hervorheben möchte ich jedoch, dass diese Harne, nachdem sie von Phenol befreit waren, stets starke Millon'sche Reaction gaben. Zweimal wurde im Harn des erst erwähnten Kranken ein nicht weiter gereinigtes Naphtalinsulfoprodukt gefunden, das bei 139° schmolz, was das Vorhandensein von Tyrosin sehr wahrscheinlich macht.

Ein weiterer Befund, den ich an einem pankreasdiabetischen Hund erhob, scheint mir von besonderer Bedeutung. Aus dem Harn dieses Thieres gelang es nach Verfütterung von D-Leucin eine in feinen, in

1) Pflüger's Arch. Bd. 103.

Kugeln zusammenliegenden, langen Nadeln krystallisirende Substanz zu isoliren; Herr Dr. Bergell hatte die Liebenswürdigkeit, die N-Analyse derselben auszuführen; der N-Gehalt betrug 7,4 pCt. Die geringen Mengen, in denen die Substanz erhalten wurde, gestatteten keine weitere Analyse. Der N-Gehalt des Leucin-Dipeptids beträgt 6,4 pCt., der des Tripeptids 7,6 pCt.

Ein zweiter Fütterungsversuch von i-Leucin am pankreasdiabetischen Hund hatte in dieser Richtung ein negatives Ergebniss.

Die leider durch die geringe Ausbeute bedingte unvollkommene Analyse der im ersten Fall isolirten Naphtalinsulfoverbindung gestattet nicht, mit absoluter Sicherheit die gefundene Substanz als peptidartigen Körper zu bezeichnen, da es nicht ausgeschlossen ist, dass ein Gemenge von Aminosäuren vorlag. Immerhin spricht die völlige Gleichartigkeit und Reinheit der erhaltenen Krystalle dafür, dass ein einheitlicher Körper vorhanden war; ich möchte es deshalb zum Mindesten als höchstwahrscheinlich bezeichnen, dass hier zum ersten Mal der Uebergang höher molekularer Aminosäureverbindungen in den Harn nachgewiesen ist.

XLVI.

Aus der II. med. Klinik zu Berlin.

Zum Verhalten von Monoaminosäuren im hungernden Organismus.

Von

Dr. **Rahel Hirsch.**

In dieser Zeitschrift, Bd. I, S. 141 berichtete ich über Versuche, die feststellen sollten, ob der von mehreren Autoren beobachtete Befund, dass der normale thierische Organismus verfütterte Monaminosäuren als Harnstoff zur Ausscheidung bringe, auch für den hungernden Organismus zu Recht bestehe. Dabei wurde gleichzeitig versucht, mit Hülfe von Naphthalinsulfochlorid ausgeschiedenes Alanin aus dem Harne zu isoliren. Es handelte sich dabei stets nur um Darreichung von einmaliger Dosis, die 15 g nicht überschritt. Es ist mir dabei niemals gelungen, bei normal gefüttertem Thiere ein Product zu gewinnen, das sich mit Naphthalinsulfoalanin hätte identificiren lassen. Auch bei wiederholter häufiger Nachprüfung der Versuche gelangte ich zu keinem anderen Resultate. Dieser negative Befund deckt sich mit Angaben, die Bergell und Blumenthal[1]) diesbezüglich über Versuche beim Menschen machten. Nur bei einem Comatösen konnten sie nach einmaliger Dosis von 15 g i-Alanin nennenswerthe Naphthalinsulfochloridreaction im Harn beobachten, die nach der Reindarstellung sich bemerkenswerther Weise als D-Alanin charakterisiren liess. Hierzu möchte ich, einen Irrthum von mir berichtigend, bemerken, dass es sich bei der Ausscheidung im Hungerzustande nicht um D-Alanin, sondern um L-Alanin handelt.

Schittenhelm[2]) giebt nun in dieser Zeitschrift an, dass er vom 2. bis 6. September täglich je 20 g Alanin einem Hunde per os zugeführt habe und aus dem gesammelten Harne dieser Tage 4 g Naphthalinsulfoalanin hat darstellen können. Schittenhelm zieht daraus den Schluss, dass dieser Versuch somit im Gegensatze zu den von mir angeführten beweise, dass ein im Stickstoffgleichgewichte sich befindender

1) Diese Zeitschrift. Bd. II. S. 413.

2) Die Redaction hat Herrn Schittenhelm davon verständigt, dass der Inhalt seiner Mittheilung in diesem Heft, S. 560, dem Fräulein Dr. Hirsch mitgetheilt worden ist.



gefütterter Hund auch zugeführtes Alanin ausscheide. Dass dieser Versuch nicht in Analogie mit meinen Angaben zu bringen ist, leuchtet ohne Weiteres ein, da ich ja niemals behauptet habe, dass bei Ueberschüttung des Organismus mit Alanin solches nicht ausgeschieden werde.

Zum Schlusse möchte ich noch betonen, dass ich mich bei Nachprüfung meiner Versuche der von Embden auf dem Congresse für innere Medicin (Wiesbaden 1905) angegebenen Verbesserung der Methodik nicht bedienen konnte, weil diese mir noch nicht zu Gebote stand.

XLVII.

Aus der II. med. Klinik zu Berlin.

Ueber die Ursache der Zuckerausscheidung im Pankreas-Diabetes der Hunde.

Von

Dr. **F. Heinsheimer.**

Die für die Theorie des Diabetes mellitus überaus wichtige Frage, ob überhaupt und in welchem Grade die Verwerthung des Zuckers im diabetischen Stoffwechsel gestört sei, kann keineswegs als erledigt gelten. Zwei Meinungen stehen sich hier unvermittelt gegenüber: Nach der einen ist die Oxydation des Traubenzuckers im Diabetes mellitus mehr oder weniger vollständig, je nach der Schwere des Falles, gehemmt; die Folge dieses Minderverbrauchs von Zucker ist die diabetische Glykosurie. Nach der anderen Auffassung ist die Fähigkeit der Zellen, den Zucker zu verbrennen, keineswegs gemindert; der Zucker fliesst nur deshalb ungenützt durch die Nieren ab, weil er in übermässiger, den Bedarf überschreitender Menge in den Säften circulirt. Nicht mangelhafte Verwerthung in Folge gehemmter Oxydationskraft, sondern Ueberproduction von Zucker wäre demnach das Wesen der diabetischen Stoffwechselstörung.

Zur Stütze der letzteren Auffassung verweist man unter Anderem meist auf die durch Muskelarbeit hervorgerufene Verminderung der Glykosurie beim Diabetiker, welche zahlenmässig zuerst von Külz nachgewiesen wurde. Külz erwähnt aber auch, dass diese Wirkung der Muskelarbeit keineswegs constant ist, und dass sie nicht nur von Fall zu Fall, sondern auch im einzelnen Fall zu verschiedenen Zeiten ganz verschieden ausfällt. Dies ist auch in neueren Arbeiten bestätigt, in denen sich weiter aber noch gezeigt hat, dass in manchen Fällen von Diabetes die Glykosurie bei Muskelarbeit steigt. Zur Bewerthung dieser Thatsachen für die vorliegende Frage muss zunächst berücksichtigt werden, dass das zeitliche Verhältniss der Nahrungsaufnahme zur Muskelarbeit für die Wirkung der letzteren von Wichtigkeit ist. Es kann der zur Zeit der Muskelthätigkeit in den Säften im Uebermaasse kreisende Zucker aufgebraucht sein; in der folgenden Ruheperiode versiegt die Zuckerausscheidung nicht, weil durch erneute Nahrungsaufnahme wieder Zucker gebildet

wird. Andererseits spricht der Umstand, dass die Zuckerausscheidung von der Muskelarbeit unbeeinflusst bleibt, nicht ohne Weiteres für verminderte Verwerthung des Zuckers. Zur Würdigung dieses Punktes ist zu berücksichtigen, dass nicht nur Kohlehydrate, sondern auch Eiweiss und Fett zur Deckung des Energieverbrauchs bei der Muskelarbeit herangezogen werden. Nach Pflüger wird sogar in allererster Reihe Eiweiss dafür verwendet. Man könnte sich nun vorstellen, dass in den Fällen von Diabetes, wo der Einfluss der Muskelarbeit sich nicht in einer Herabsetzung der Glykosurie äussert, das in der Nahrung aufgenommene Eiweiss allein zur Deckung des Energiebedarfs ausreichte. Dann würde selbstverständlich der im Uebermaass vorhandene Zucker ausgeschieden werden. Meines Wissens ist auf diesen Punkt bei den bisherigen Untersuchungen nicht geachtet. Es erscheint deshalb im Hinblick auf die vorliegende Frage aussichtsreich, Versuche über den Einfluss der Muskelarbeit auf die Zuckerausscheidung in der Weise anzustellen, dass man Arbeit verrichten lässt, deren calorischer Werth den der zugeführten Nahrung und des kreisenden Zuckers übertrifft. Alsdann muss, falls es sich im Diabetes nur um eine Ueberproduction von Zucker und nicht um gestörte Verwerthung desselben handelt, die Glykosurie versiegen.

Die in Folgendem mitgetheilten Versuche sind an einem Hunde angestellt, bei dem am 3. Juli 1905 von Dr. Mohr das Pankreas unter Erhaltung der Arteria und Vena pancreatica entfernt wurde. Trotzdem das Thier schwanger war, was zuerst übersehen wurde, überstand es die Pankreasexstirpation ausgezeichnet. Am 9. und 12. Juli gebar es acht Junge, die gleich nach der Geburt starben. Die Glykosurie war anfänglich bei ausschliesslicher Fleischnahrung gering; drei Wochen nach der Operation stellte sich ein schwerer Diabetes ein, der erst am 3. October zum Tode führte. Der Hund war bis auf die letzten Tage ausserordentlich lebhaft und leistungsfähig. Das Gewicht des Thieres betrug am 13. August 5630 g. Vom 15. bis 30. August erhielt der Hund täglich 500 g Fleisch; die Zuckerausscheidung betrug an den einzelnen Tagen vom 19. Aug. ab: 18,9g, 13,8g, 15,6g, 20,0g, 20,4g, 33,6g, 30,5g, 19,0 g, 16,0 g, 23,0 g; die tägliche mittlere Zuckerausscheidung also 21,1 g. Vom 30. Aug. ab wird der Hund täglich mit 100 g Sanatogen gefüttert, einem sich von der Nutrose nur durch den Gehalt von 4,5 pCt. Glycerinphosphorsäure unterscheidenden Eiweisspulver, das dem Thier mit ca. 5—600 g Wasser verrührt und mit 1—2 g Pankreatin versetzt, täglich zu bestimmter Stunde (früh 9 Uhr) gegeben wurde. Das Thier frass die Nahrung im Laufe von 24 Stunden völlig auf: die Hauptmasse im Laufe der ersten Stunden, den Rest meist bis Abend desselben Tages; öfters wurde der letzte Rest erst in der Frühe des folgenden Tages verzehrt; falls auch in 24 Stunden nicht die ganze Nahrung aufgezehrt war, wurde sie mit der des folgenden Tages vereinigt. Aus diesen Umständen erklärt sich die ungleichmässige N-Ausscheidung, die in der folgenden Tabelle zu Tage tritt. Nach einer sechstägigen Vorperiode wurde vom 5. September ab der Hund täglich auf die Tretbahn geführt, wo er Steigarbeit verrichten musste. Die Grösse der hierbei

geleisteten Arbeit wurde in der von Zuntz[1]) angegebenen Weise berechnet. Sie betrug in den ersten drei Tagen 27165 mkg; vom 8. ab wurde sie auf 62620 mkg erhöht. Um diese für das kleine Thier ausserordentliche Arbeit zu ermöglichen, und um den Factor der Nahrungsaufnahme für die Zuckerausscheidung auszuschalten, musste der Hund mehrmals im Laufe des Tages in der angegebenen Weise im Tretrad laufen.

Tabelle I.

Datum	Nahrung	Harnmenge ccm	Zucker-Ausscheidung pro Tag	Stickstoff-Ausscheidung pro Tag	
30. 8.	100 g Sanatogen = 13,41 g N	1000	28,0	17,6	Vorperiode
31. 8.	„	620	18,9	8,9	
1. 9.	„	800	23,2	14,0	
2. 9.	„	700	18,2	12,5	
3. 9.	„	700	18,2	11,1	
4. 9.	„	800	32,0	10,7	
5. 9.	„	1010	30,4	22,1	Arbeitsperiode Koth trocken 26,32 g = 2,1 g N (0,3 g pro die), 1,17 g Fett (0,17 g pro die)
6. 9.	„	1100	21,0	10,73	
7. 9.	„	880	13,2	9,68	
8. 9.	„	760	11,4	9,31	
9. 9.	„	760	15,8	16,1	
10. 9.	„	620	15,5	9,86	
11. 9.	Hungertag	730	16,1	10,92	
4. 10.	200 g Fleisch = 6,65 g N	350	18,9	—	
5. 10.	„	310	9,8	—	
6. 10.	„	300	8,9	—	

Tabelle II.

	Zucker	Stickstoff (im Harn)
In der I. Periode (Ruheperiode) vom 30. VIII. bis 4. IX. schied der Hund bei täglicher Einnahme von 100 g Sanatogen (= 13,41 g N) im Tagesdurchschnitt aus	23,15 g	12,47 g
In der II. Periode (Arbeitsperiode) vom 5. IX. bis 11. IX. schied der Hund bei der gleichen Nahrung und einer täglichen Durchschnitts-Muskelarbeit von 27165 bezw. 62620 mkg im Tagesdurchschnitt aus	17,6 „	12,64 „
In einer III. Periode (Arbeitsperiode) vom 5. bis 6. X. schied der Hund, der vorher bei Ruhe und täglicher Fleisch-Nahrung von 200 g (= 6,65 g N)	18,0 „	5,13 „
ausgeschieden hatte, nunmehr bei derselben Nahrung und durchschnittlicher Tagesarbeit von 22625 mkg aus dem Harn aus	9,35 „	3,45 „

Die Zuckerbestimmungen wurden auf polarimetrischem Wege, die N-Bestimmungen nach Kjeldahl ausgeführt. In der Zeit vom 6. bis 11. September wurde der Koth des Hundes gesammelt und auf N und

1) Pflüger's Archiv. Bd. 68. S. 196. Vergl. auch Johannes Frentzel, Ibidem. S. 212 ff.

Fett analysirt. Der N-Gehalt des Sanatogens wurde nach Kjeldahl ermittelt; er beträgt 13,41 g pCt.; für den Fettgehalt wurde der für Nutrose = 6,1 pCt. angenommen; ausserdem als Fett noch die Glycerinphosphorsäure in Rechnung gesetzt, und die tägliche Fettaufnahme auf 11 g veranschlagt. Der N-Gehalt des Pankreatin (Rhenania) wurde vernachlässigt.

Wie bereits erwähnt, ist die tägliche N-Ausscheidung sehr wechselnd, was mit der zeitlich ungleichmässigen Nahrungsaufnahme zusammenhängen mag. Als tägliche mittlere N-Ausscheidung ergiebt sich vom 30. 8. bis 4. 9. 12,47 g. Der Koth wurde in dieser Periode nicht untersucht; man wird jedoch, ohne einen Fehler zu begehen, für ihn den Werth aus der II. Arbeitsperiode einsetzen dürfen. Hier sind täglich 0,3 g N und 0,17 g Fett ausgeschieden worden. Die Gesammt-N-Bilanz in der I. Periode beträgt sodann: Einnahme 80,46 g N, Ausgabe 76,6 g, am Körper 3,4 g. In der Arbeitsperiode ist zunächst zu bemerken, dass am 11. 9. der Hund hungerte, um dadurch einen Ausgleich der N-Ausscheidung herbeizuführen, die wieder in Folge der ungleichmässigen zeitlichen Nahrungsaufnahme von Tag zu Tag sehr schwankt. Die tägliche mittlere N-Ausscheidung beträgt dann 12,64 g. Im Koth sind im Ganzen 2,1 g N und 1,79 g Fett ausgeschieden worden. Die Gesammtbilanz beträgt: 80,4 g Einnahme, 90,6 g Ausgabe an N = --10,2 g. In der Arbeitsperiode hat der Hund 10,2 g N verloren. Auch das Körpergewicht sinkt in der Arbeitsperiode. Während in der Zeit vom 30. 8. bis 4. 9. das Gewicht des Thieres nur unwesentlich schwankte: von 4850 bis 4800 g, sank es in der Arbeitsperiode um 500 g.

Was nun die Zuckerausscheidung betrifft, so sehen wir auch hier erhebliche tägliche Schwankungen, die zweifellos ebenfalls mit den Nahrungsaufnahmen zusammenhängen. Die mittlere tägliche Zuckerausscheidung in der I. Periode beträgt 23,1 g, in der II. (Arbeits-)Periode 17,6 g. Die Verminderung beträgt also 5,5 g.

In welchem Verhältniss steht nun diese Verminderung der Glykosurie zur Grösse der Arbeitsleistung?

Der tägliche Calorienumsatz des Hundes beträgt unter der Voraussetzung, dass der Hund mit 100 g Sanatogen seinen Energiebedarf völlig bestritten hat, 12,47 × 25,98 Cal. aus Eiweiss und 10,8 × 9,3 Cal. aus Fett, —95,7 aus Harnzucker, im Ganzen 328,6 Cal.[1]) Während der Arbeitsperiode berechnet sich aus Nahrungseiweiss und Nahrungsfett —72,1 Cal. aus Harnzucker 356,7 Cal. Der calorische Werth der Arbeit beträgt vom 5.—7. (incl.) täglich 63,9 Cal. Rechnet man dazu den 24 stündigen Calorienumsatz des ruhenden Hundes aus der Vorperiode = 328,6, so ergiebt sich ein Gesammtumsatz von 392,5 Cal. Es bleibt somit zwischen calorischem Werth der Nahrung und calorischem Werth der gesammten 24stündigen Ausgaben des Hundes eine Differenz von

1) Diese Zahl stimmt annähernd überein mit Zahlen, welche Dr. Mohr an diesem Hunde bei Fütteruug von 400 g Fleisch (= ca. 80 g Eiweiss) welche ungefähr den gleichen Eiweissgehalt wie 100 g Sanatogen haben, in Respirationsversuchen nach Reignault-Reiset'scher Anordnung gefunden hat.



36,9 Cal. In Wirklichkeit ist die Differenz noch grösser; denn wir haben 425 mkg = 1 Cal. angesetzt; der Nutzeffect der vom Organismus gebildeten Wärme ist aber geringer: 425 mkg sind etwa 3 Cal. gleich. Dieses Deficit ist nun im vorliegenden Falle von Körperfett gedeckt worden, obwohl noch 72,1 Cal. an Zucker zur Verfügung standen. In der Zeit vom 8.—11. ist die Arbeitsleistung noch bedeutender. Sie entspricht $\frac{62\,620}{425}$ = 147,3 Cal., der gesammte Kraftbedarf 571,6 Cal. Trotz des gesteigerten Bedarfs sinkt die Zuckerausscheidung nicht weiter, als dies gleich zu Beginn der Periode der Fall war.

Um das Resultat dieses Versuchs gegen den Einwand zu schützen; dass die Vertheilung der Nahrung und ihre unregelmässige Aufnahme an der Reduction der Zuckerausscheidung schuld sei, wurde an demselben Hund einige Wochen später ein neuer Versuch ins Werk gesetzt, der jedoch an der völligen Entkräftung des Thieres scheiterte.

Der inzwischen auf 3,8 kg abgemagerte Hund bekam am 4. 10. 200 g Fleisch, das er auf einmal verzehrte. Die Zuckerausscheidung betrug 18,9 g. Am 5. 10. lief der Hund wieder in der Tretbahn. Die dabei geleistete Arbeit war 27200 mkg äquivalent. Die Zuckerausscheidung sank auf 9,8 g. Am nächsten Tag erhielt der Hund wieder 200 g Fleisch auf einmal und lief wieder in der Tretbahn; doch wurden nur 18 050 mkg geleistet. Der Umsatz in der Arbeitsperiode ist um ca. 106 Cal. erhöht. Der Bedarf in der Vorperiode ist mit 200 g Fleisch wohl nicht gedeckt; nach Abzug von 77,5 Cal. aus Harnzucker bleiben ca. 112,5 Cal. zur Verfügung (200 g Fleisch = 190 Cal.). In der Arbeitsperiode vermehrt sich dieser Betrag um 37,31 bezw. 41 Cal., in 2 Tagen um 78,31 Cal. Es bleiben somit 28 bezw. 84 Cal. übrig, die nicht vom circulirenden Zucker, sondern anderweitig gedeckt wurden.

Aus beiden Beobachtungen geht somit hervor, dass beim pankreasdiabetischen Hund die Zellen in der That die Fähigkeit zum grossen Theil eingebüsst haben, den ihnen gebotenen Zucker zu zersetzen. Und es folgt daraus weiter, dass das Wesen des Pankreas-Diabetes nicht allein eine Ueberproduction von Zucker ausmacht.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.

VII.

s-Diabetes etc.

r: denn wir
n Organismus
6 Cal. gleich
rfett gedeckt
standen. In
der. Sie er-

f 571,6 Cal.

nicht weiter.

zu schützen:
Aufnahme an
an demselben
gesetzt, der

m am 4. 10.
scheidung be-
retbahn. Die
uckerausschei-
wieder 200 g
h wurden nur
riode ist um
200 g Fleisch
zucker bleiben
Cal.. In der
w. 41 Cal.. in
Cal. übrig, die
kt wurden.
beim pankreas-
t zum grossen
ersetzen. Und
tes nicht allein

Ib

IIa

I

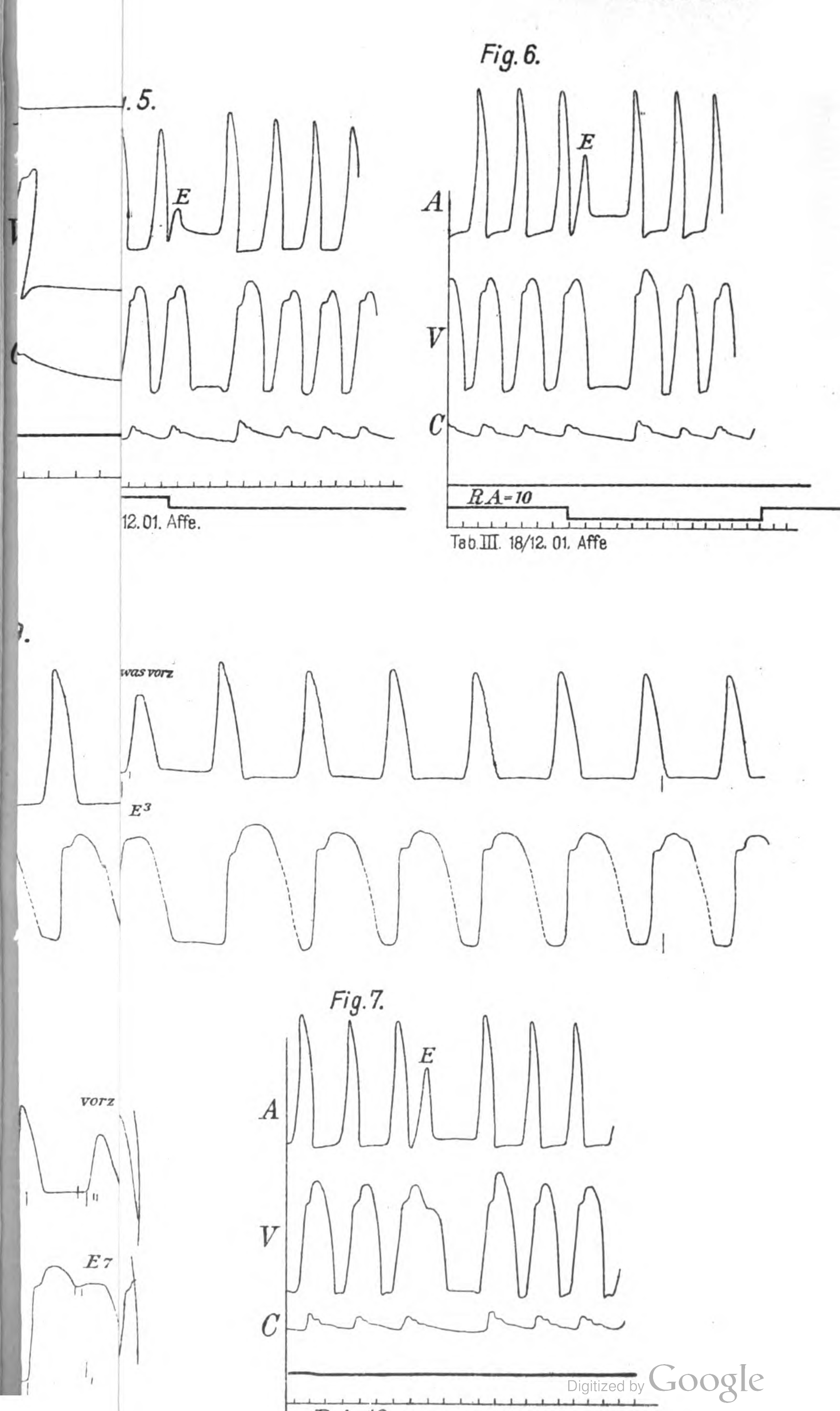
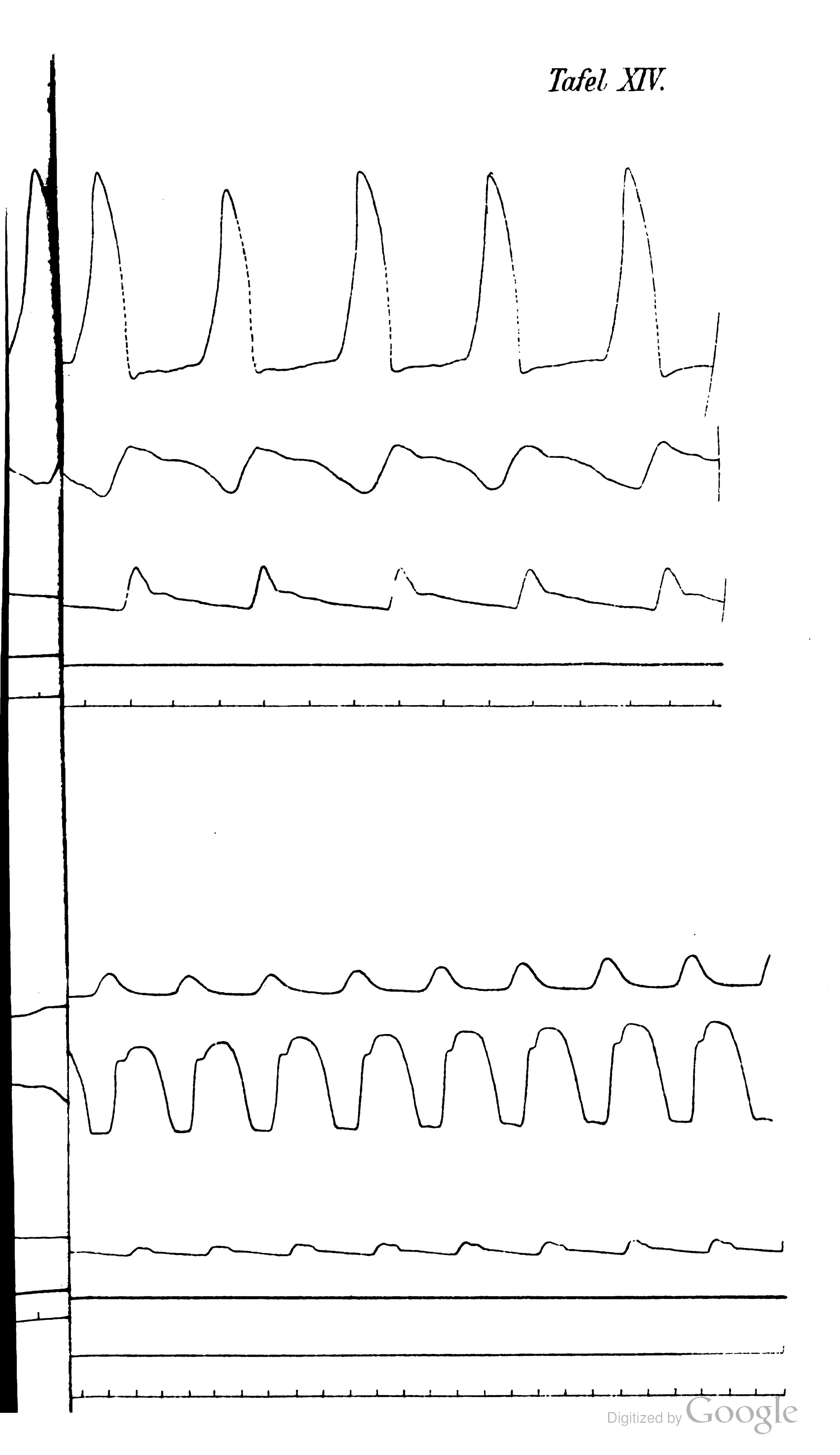
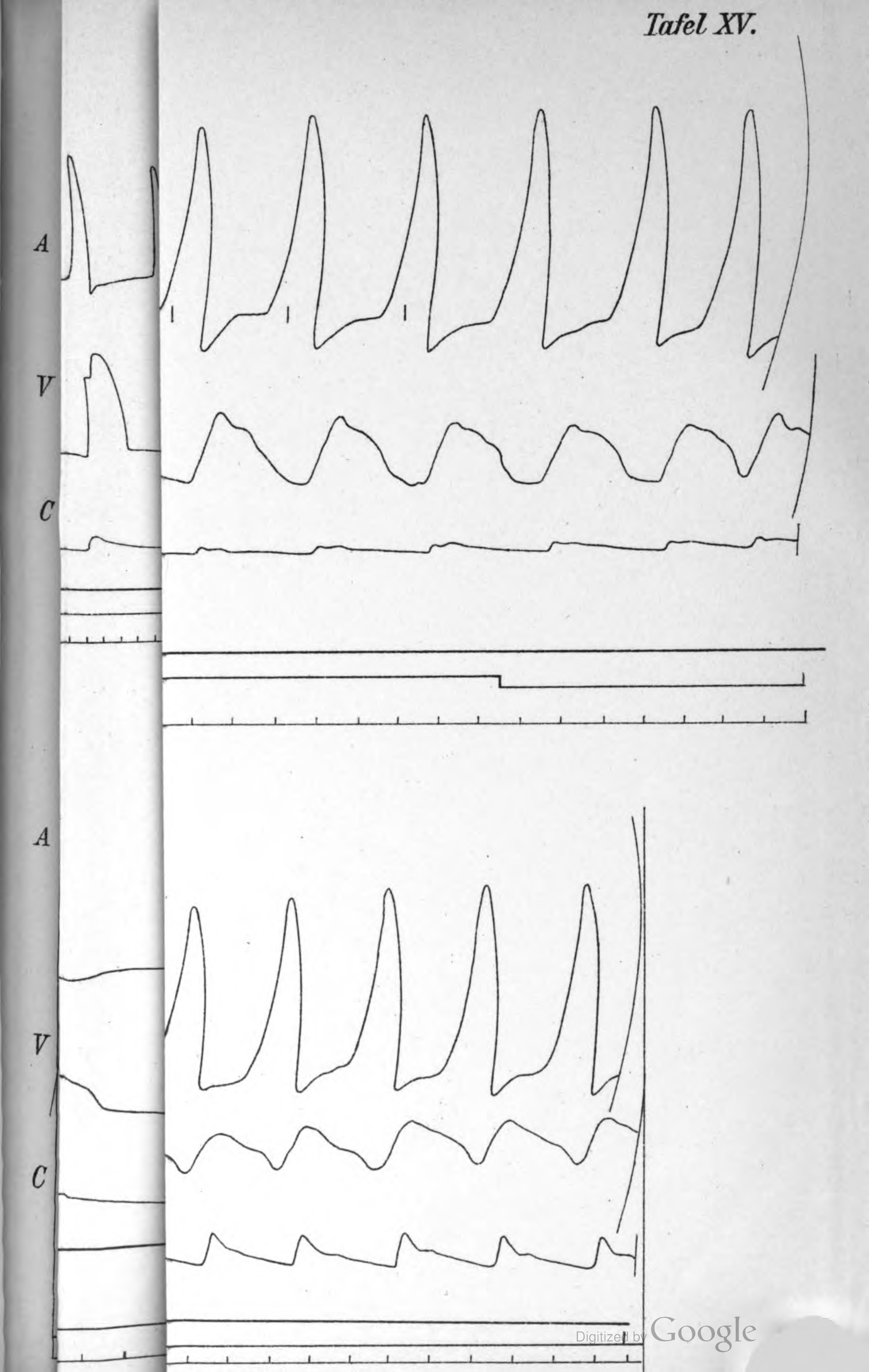
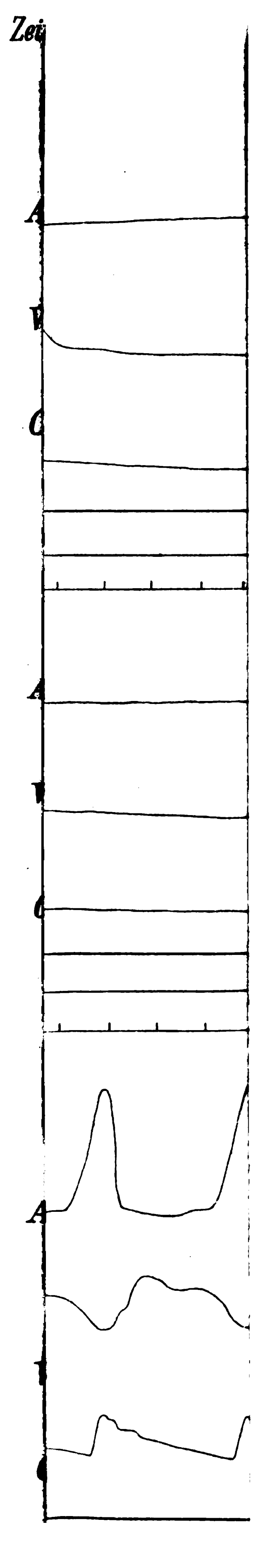


Fig. 6.
.5.
E
A
V
C
RA=10
12.01. Affe.
Tab.III. 18/12. 01. Affe
was vorz
E3
Fig. 7.
vorz
E7
R.A. 10

Tafel XIV.




A
V
C
A
V
C



Zeitsch

A

V

C

Fig. 1.

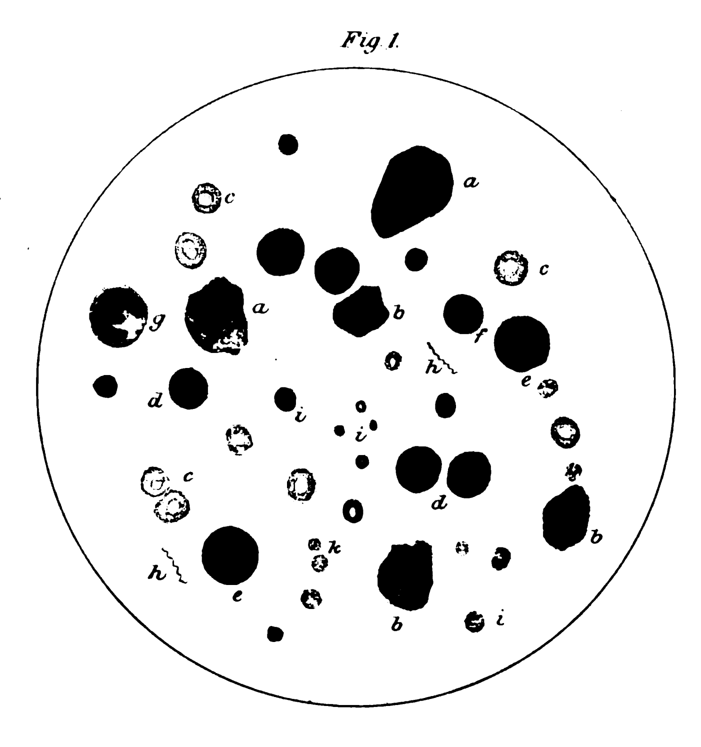
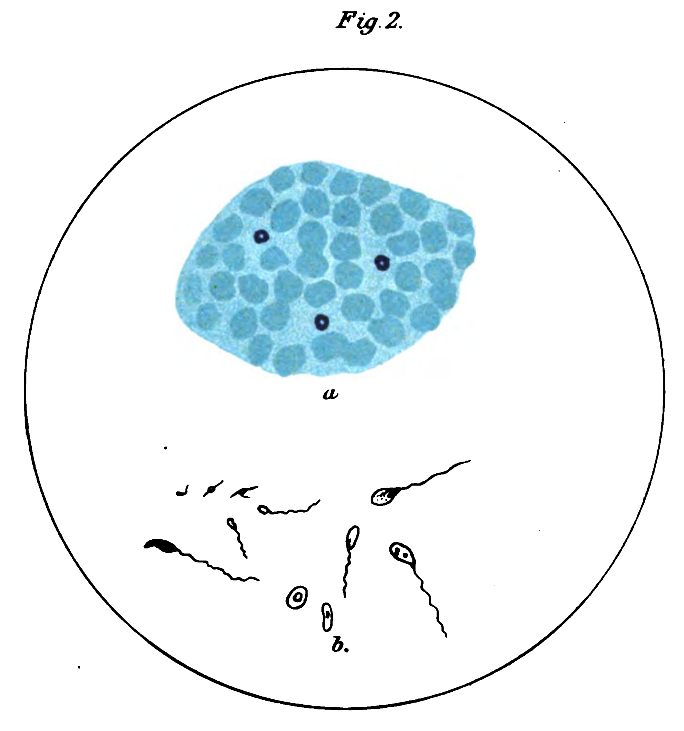


Fig. 2.



L. J. Thomas, Lith. Inst. Berlin S. 53.



v.2
1906
Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie.
23658

